UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE AKTIVITÄT DER BLUTGERINNUNG UND DER FIBRINOLYSE IN DEN EINZELNEN PHASEN DER GEBURT

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
WOLFGANG WAHL
aus Celle

Bonn 1979

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE AKTIVITÄT DER BLUTGERINNUNG UND DER FIBRINOLYSE IN DEN EINZELNEN PHASEN DER GEBURT

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
WOLFGANG WAHL
aus Celle

Bonn 1979

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. K. Schander
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. N. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 19.4.1979

Aus der Universitäts-Frauenklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. E.J. Plotz

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: R. Schwarzbold
5305 Witterschlick

In Dankbarkeit gewidmet

meinen Eltern
für ihre unermüdlich vorantreibenden Knüffe

Rosa
für einen besonders wertvollen Tip

der Lebensgemeinschaft Kölnstraße
für ihre nimmermüde moralische Unterstützung
und Ablenkung.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546506_0023

INHALT

	Seite
Einleitung	4
Übersicht über die Systeme der Blutgerinnung	4
der Fibrinolyse	8
und ihrer physiologischen Inhibitoren	12
Ziel und Fragestellung der eigenen Untersuchung	16
Auswahl und Charakterisierung des untersuchten Kollektivs	17
Durchführung der Untersuchungen	18
Methodik der Untersuchungen	20
Darstellung der Ergebnisse	25
Statistische Auswertung	26
Beschreibung, Tabellen, graphische Verlaufskurven	33
Diskussion der Ergebnisse	84
Zusammenfassung und Schlußfolgerungen	101
Literaturverzeichnis	103

EINLEITUNG

Mit dieser Arbeit ist beabsichtigt, einen Überblick über das Verhalten der Aktivität plasmatischer Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren unter der Geburt zu geben.

Die Vielzahl gerinnungsfördernder Faktoren und Reaktionen sowie ihre wechselseitige Beeinflussung erfordert eine schematische Darstellung des Systems der Blutgerinnung, wie es unserem derzeitigen Wissensstand entspricht. Dasselbe gilt für das System der Fibrinolyse sowie für die hemmenden Faktoren der Blutgerinnung und Fibrinolyse.

Das Gerinnungssystem (Abb. 1)

Der Vorgang der Blutgerinnung, der letztlich zur Vernetzung von in Fibrin umgewandelten Fibrinogenmolekülen führt, setzt sich aus mehreren hinter- und z.T. nebeneinandergeschalteten Reaktionsschritten zusammen, an denen 12 plasmatische Faktoren und zusätzlich Thrombozyten und Zellelemente beteiligt sind (30, 31, 32, 47, 71, 95). Charakteristisch für diese Reaktionsfolge bis hin zu stabilem Fibrin ist, daß jeder Faktor aus einer inaktiven Vorstufe aktiviert seinerseits weitere Faktoren aktiviert.

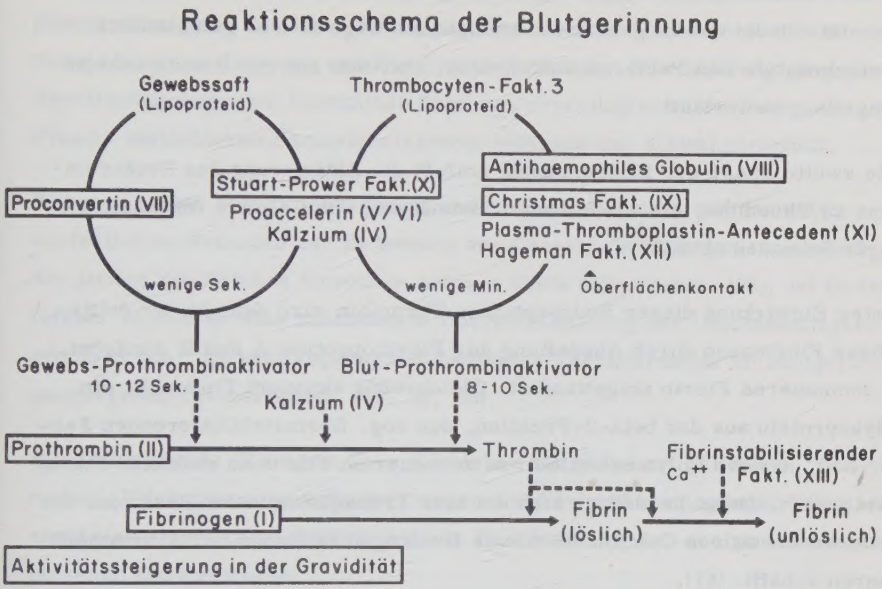


Abb. 1: Reaktionsschema der Gerinnung nach EGLI (30, 95)

Wir unterscheiden das 'extrinsic system', in dem nach Freisetzung zellständiger Gewebsaktivatoren, wie sie z.B. nach einer Gewebsschädigung eintritt, unter Einwirkung der Plasmafaktoren X, VII, V/VI und IV (Calcium) innerhalb weniger Sekunden 'Gewebs'-Prothrombinaktivator entsteht, von dem 'intrinsic system'. Dieses 'endogene' System verläuft über mehrere Reaktionsschritte. Initial werden dabei die sog. Kontaktfaktoren XII und XI durch Benetzung mit für den Kreislauf fremden Oberflächen aktiviert sowie die viskose Metamorphose der Thrombozyten mit der daraus resultierenden Freisetzung bestimmter Faktoren, u.a. des Plättchenfaktors 3, ausgelöst. An dem weiteren Reaktionsablauf bis zur Bildung des 'Blut'-Prothrombinaktivators sind die Faktoren IX, VIII, V/VI und Calcium (Faktor IV) beteiligt. Die Bildung des Blut-Prothrombinaktivators auf diesem Wege benötigt einen Zeitraum von wenigen Minuten. Diese

erste Phase im Ablauf der Blutgerinnung wird auch als Vorphase bezeichnet und mündet auf exogenem und endogenem Wege in eine gemeinsame Zwischenstufe den Prothrombinaktivator, von dem aus die Reaktionskette eingleisig weiterläuft.

Die zweite Phase der Blutgerinnung umfaßt die Aktivierung des Prothrombins zu Thrombin, die wieder unter Beteiligung von Calcium innerhalb weniger Sekunden abläuft.

Unter Einwirkung dieser Endopeptidase Thrombin wird dann in der dritten Phase Fibrinogen durch Abspaltung der Fibrinopeptide A und B zunächst in monomeres Fibrin umgewandelt. Gleichzeitig aktiviert Thrombin ein Glykoprotein aus der beta-2-Fraktion, den sog. fibrinstabilisierenden Faktor XIII, der die Polymerisation von monomerem Fibrin zu stabilem Fibrin katalysiert. Dabei handelt es sich um eine Transglutaminase-Reaktion, die in Anwesenheit von Calcium kovalente Bindungen zwischen den Fibrinmonomeren schafft (47).

Die biochemische Struktur der meisten an der Gerinnung beteiligten Faktoren ist derzeit wegen ihrer besonderen Labilität noch ungeklärt. Es gibt jedoch Hinweise, daß die Faktoren II, VII, IX und X miteinander verwandt sind (47). Nach Auffassung der Arbeitsgruppe um SEEGERS (73, 100) existieren sie nicht als Einzelproteine, sondern als Dissoziations- und Anlagerungsprodukte des Prothrombins (Faktor II). Der Vorgang der endogenen Prothrombinaktivierung wäre demnach nicht als Reaktionskette in der oben geschilderten Weise, sondern als autokatalytischer Prozeß aufzufassen, wobei der Faktor VII als Autoprothrombin I und der Faktor IX als Autoprothrombin II anzusehen sind.

Eine Klärung dieser Frage ist erst von weiteren reaktionskinetischen Ergebnissen zu erwarten.

Parallel mit der Zunahme detaillierter Vorstellungen über den Ablauf der Blutgerinnung und der Entwicklung standardisierter Methoden zur Bestimmung einzelner Faktoren und Reaktionsschritte der Fibrinbildung ging eine Vereinheitlichung der Kenntnisse über das physiologische Verhalten der im Plasma befindlichen Hämostasefaktoren während der Schwangerschaft.

Während in den ersten Jahrzehnten unseres Jahrhunderts mit den unterschiedlichen Methoden zur Erfassung der Gesamt-Gerinnungsbereitschaft des Blutes die Befunde einzelner Autoren stark differierten (98), ist in den letzten 25 Jahren eine zunehmende Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse über die schwangerschaftsbedingten Veränderungen im Blutgerinnungssystem festzustellen (13, 95, 98).

Eine einführende Übersicht über die bisher als gesichert geltenden 'normalen' Veränderungen erfordert wegen der Vielzahl vorliegender Einzelergebnisse und Übersichtsarbeiten die Beschränkung auf wenige zusammenfassende Darstellungen.

Eine erste umfassende Darstellung über das Verhalten des Gerinnungssystems in der Schwangerschaft legte BELLER 1957 vor (13). SCHANDER und EGLI haben 1970 in einer Übersichtsarbeit über das Verhalten des Blutgerinnungssystems, der Fibrinolyse sowie ihrer physiologischen Inhibitoren unter dem Einfluß der Schwangerschaft berichtet (95). Danach erfolgt in der Schwangerschaft eine signifikante Aktivitätszunahme der Faktoren VII, VIII und X, für das Prothrombin (Faktor II) ist diese Zunahme wahrscheinlich, beim Faktor IX fraglich. Aus der daraus resultierenden potentiell verstärkten Thrombinbildung ergibt sich bei der deutlichen Zunahme der Fibrinogenspiegel eine erhöhte Gerinnungsfähigkeit des Blutes (14, 28, 51, 66, 73, 83, 88, 111, 112), die in den Gesamt-Gerinnungsbestimmungen, wie z.B. in der Thrombelastographie, ihren Ausdruck findet. Die Reaktionszeit verkürzt sich zum Ende der Schwangerschaft signifikant (51, 66, 77, 88, 112). Diese Verkürzung steigert sich noch bis zur Nachgeburtsperiode (51, 85, 88) und kehrt in der Zeit vom ersten (48, 88) bis

zum 3. Wochenbettstag (13, 14) zur Norm zurück. In ähnlicher Weise erfolgt eine Verkürzung der Gerinnselbildungszeit (66, 112), sowie eine eindeutige Steigerung der mit der maximalen Thrombuselastizität erfaßten Gerinnselfestigkeit bis zur Geburt (51, 88, 112). Andere Untersuchungen der Gesamt-Gerinnungsfähigkeit des Blutes wie der Heparin-Toleranztest und die Recalcifizierungszeit (13, 48) entsprechen den thrombelastographischen Befunden.

Das fibrinolytische System (Abb. 2)

Analog zur Bildung der Blutgerinnsel läuft auch ihre Auflösung in mehreren Phasen ab (32, 47, 63, 73, 95, 106). Aus Gewebszellen wird ein Gewebsaktivator freigesetzt, der in hoher Konzentration in den Schleimhäuten des Uterus und der Tube (14, 63, 106, 114, 115) sowie als Urokinase in den Harnwegsepithelien vorliegt. Körpereigene Aktivatoren sind auch noch in verschiedenen anderen Geweben und Körperflüssigkeiten in unterschiedlicher Konzentration vorhanden. Intravasal kann offenbar aus den Endothelzellen des venösen Systems ein Blutaktivator (13, 63, 106) unter Einwirkung von Lysokinine und einem Proaktivator, an dessen Bildung die Thrombozyten beteiligt sind (73), freigesetzt werden. Die Existenz dieses Proaktivators ist noch nicht endgültig gesichert (34, 47, 63, 68, 69). Die Vorstellungen über die Bildung des Blutaktivators sind insgesamt noch eher hypothetisch.

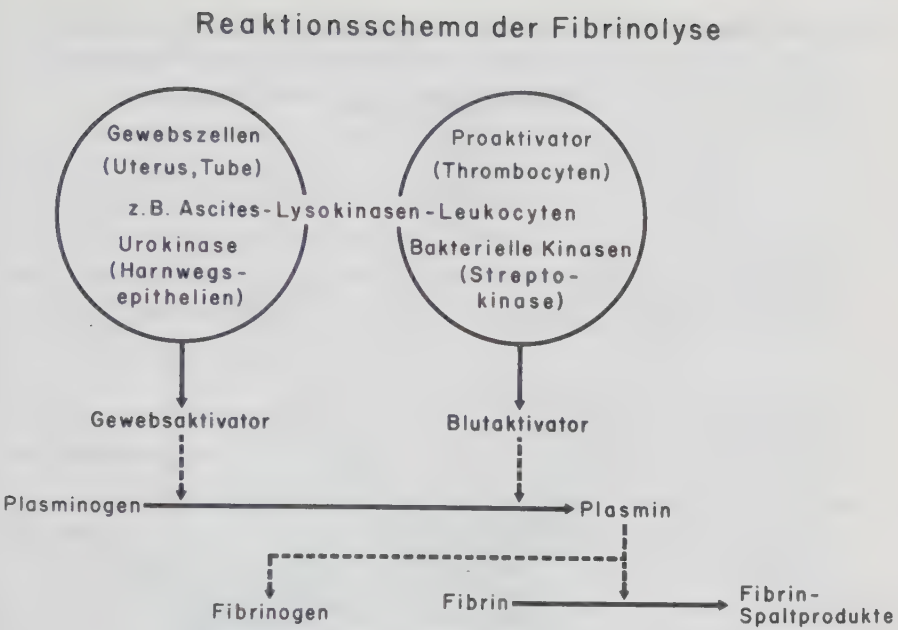


Abb. 2: Reaktionsschema der Fibrinolyse nach SCHANDER und EGLI (95)

Beide - körpereigene sowie über die Proaktivatoraktivierung gebildete - Aktivatoren wirken auf das Plasminogen und aktivieren es unter Reduktion einer von 22 Disulfidbrücken, wobei eine Auflösung in zwei Ketten stattfindet (47). In der Endstufe der Fibrinolyse spaltet die Proteinase Plasmin das Fibrin in Fibrinopeptide verschiedener Kettenlänge. Die proteolytische Aktivität von Plasmin ist nicht spezifisch für Fibrin, sondern Plasmin spaltet auch andere Plasmaproteine, wie Fibrinogen und die Gerinnungsfaktoren V und VII (47).

Die Spaltprodukte, die beim Abbau von Fibrin und Fibrinogen durch Plasmin entstehen, sind physikalisch-chemisch weitgehend charakterisiert (76, 60). Neben kleineren Peptiden entsteht zunächst das Fragment X und daraus beim weiteren Abbau die Fragmente Y und D. Schließlich zer-

fällt das Fragment Y in zwei weitere Untereinheiten D und E (siehe Abb. 3).

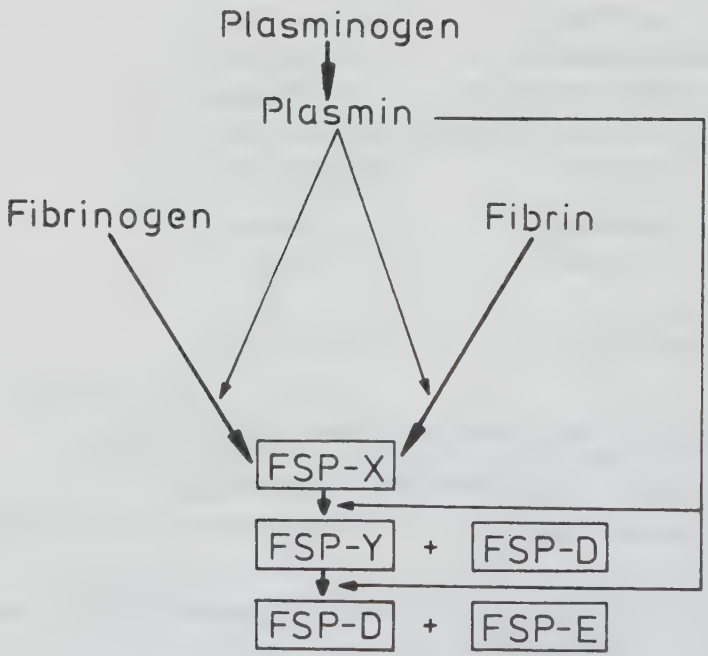


Abb. 3: Entstehung der Fibrin- bzw. Fibrinogenspaltprodukte (FSP) (116)

Die dem Fibrinogen eigenen, zur Polymerisation notwendigen Bindungsstellen sind auf den Fragmenten X, Y und D noch vorhanden. Das Spaltprodukt X ist Träger zweier Bindungsstellen und daher noch in Polymerisationsstränge eingebaut, wogegen die Bruchstücke Y und D nur je eine Bindungsstelle aufweisen und daher bei der Anlagerung an Fibrinpolymere zu Kettenabbrüchen führen. Das Fragment E hat offenbar keinen nennenswerten Einfluß auf die Fibrinpolymerisation (82).

Zur Erklärung der fibrinolytischen Aktivität des Plasmins werden zwei Theorien diskutiert. Einmal soll die Spaltung des Fibrins in Fibrinopeptide durch die Proteinase Plasmin als 'innere Lyse' vor sich gehen, wobei

Aktivator in das Gerinnsel eindringt und dort vorhandenes Plasminogen zu Plasmin aktiviert. Zum anderen wird an einen Inhibitor gekoppeltes Plasmin von außen dem Gerinnsel zugeführt, löst sich dort aufgrund seiner höheren Affinität zu Fibrin aus dieser Bindung und bewirkt so eine 'äußere Lyse' (14, 63).

Die vorliegenden Ergebnisse über Veränderungen der Fibrinolyse während der Schwangerschaft und der Geburt sind im Vergleich zu denen über das Gerinnungssystem weniger zahlreich und z.T. widersprüchlich (13, 15, 16, 22, 26, 51, 62, 63, 83, 95, 104).

Eine vollständige Aufgliederung nach Einzelfaktoren ist nach den vorliegenden Untersuchungen nicht möglich. Fast alle Autoren stimmen jedoch darin überein, daß eine gesteigerte Fibrinolyse während der Schwangerschaft nicht besteht (13, 21, 34, 51, 63, 72, 83, 88), mehrere Untersuchungen sprechen eher für eine signifikante Verminderung der fibrinolytischen Aktivität (14, 25, 35, 50, 63, 73, 77, 83, 84, 101, 111, 118, 122). Unmittelbar nach der Geburt nimmt diese Aktivität offenbar zu (28, 73, 83, 101, 102, 106) und hat in der Zeit vom 2. bis 8. Wochenbettstag ihren Normwert wieder erreicht (28, 83). Der Aktivitätsanstieg wird durch den Nachweis von Fibrinspaltprodukten bestätigt (21, 122).

SCHANDER und Mitarbeiter haben in einer Untersuchung an einem Kollektiv von 20 gesunden Frauen im Verlauf der Schwangerschaft einzelne Faktoren des fibrinolytischen Systems mit standardisierten Methoden untersucht (96). Die Differenzierung der einzelnen Faktoren des Fibrinolysesystems zeigt einen signifikanten Anstieg des Fibrinolyse-Proaktivators im Verlauf der Schwangerschaft, der sich zum Ende der Schwangerschaft wieder dem Normbereich annähert.

Unter der Geburt kam es - an einem Kollektiv von 6 Frauen - in der Austreibungsperiode und 3 Stunden post partum zu einer leichten Erhöhung, die Werte liegen im frühen Wochenbett wieder im Normbereich (13, 23, 24).

Dagegen war der Plasminogenspiegel im gesamten Verlauf der Schwangerschaft (13, 22, 45, 62, 63, 80, 83, 95, 99, 106) und unter der Geburt bis zum 3. Wochenbettstag signifikant erhöht (19, 23, 24, 51, 75, 83).

Eine Zunahme der Fibrin-Fibrinogenspaltprodukte wurde ab der 21. Schwangerschaftswoche bis 3 Tage post partum bestimmt. Eine wirksame Steigerung der gesamtfibrinolytischen Aktivität konnte während der Schwangerschaft und der Geburt nicht nachgewiesen werden, jedoch spricht das Auftreten von Fibrin-Fibrinogen-Derivaten für den Ablauf unterschwelliger fibrinolytischer Reaktionen (13, 16, 19, 22, 63, 75, 83, 104).

Physiologische Inhibitoren von Blutgerinnung und Fibrinolyse (Abb. 4)

Die Blutgerinnung und die Fibrinolyse werden von Inhibitoren beeinflußt, die auf verschiedenen Stufen in die Reaktionsabläufe eingreifen. In der Wirkung dieser physiologischen Hemmstoffe wird die enge Verflechtung zwischen dem System der Blutgerinnung und dem der Fibrinolyse besonders deutlich.

Natürliche Hemmfaktoren der Gerinnung und Fibrinolyse

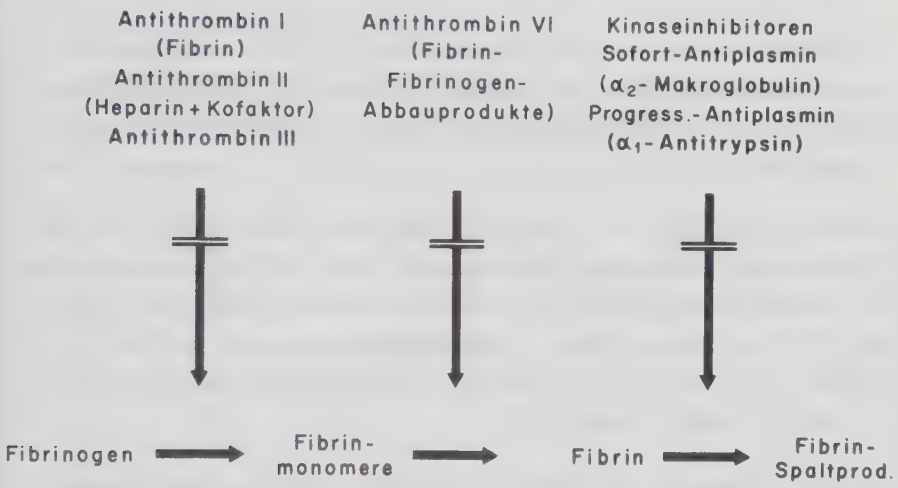


Abb. 4: Natürliche Hemmfaktoren der Blutgerinnung und der Fibrinolyse nach KUHN und GRAEFF (63, 95)

Im System der Blutgerinnung kennen wir Inhibitoren, die den Gerinnungsablauf durch Hemmung von Aktivierungsvorgängen blockieren und solche, die bereits aktivierte Faktoren inhibieren (63).

Als Antithrombin I wird das Fibrin selbst bezeichnet, das durch seine Affinität zu Thrombin selbst eine relativ große Menge von Thrombinmolekülen adsorbiert. Als Antithrombin II wird das mit einem Kofaktor wirksame Heparin bezeichnet, das nach neuesten Untersuchungen mit dem bisherigen progressiven Antithrombin III identisch ist (47).

Antithrombin III und alpha$_2$-Makroglobulin, früher gemeinsam als Antithrombin III bezeichnet, sind die wirksamsten Hemmkörper und als die eigentlichen Thrombininhibitoren anzusehen (47).

Die bei der Fibrinolyse entstehenden Fibrinopeptide werden als Antithrombin VI bezeichnet, wobei die E-Fraktion die Thrombinbildung und die D-Fraktion die Fibrinpolymerisation inhibiert (14, 58). Außerdem besitzen beide eine Hemmwirkung auf die Thrombozytenaggregation (14).

Die Fähigkeit des retikuloendothelialen Systems (RES), bereits gebildete Gerinnungsfaktoren (z.B. Fibrinmonomere) (14, 58) aus der Blutbahn zu eliminieren, ist im weitesten Sinne ebenfalls als eine Inhibitorwirkung zu verstehen.

Als Fibrinolyseinhibitoren wirken die Antiplasmine alpha$_1$-Antitrypsin, der C_1-Inaktivator und das alpha$_2$-Makroglobulin, die ihre Bezeichnung entweder ihrer zuerst beschriebenen oder ihrer hauptsächlichen Eigenschaft verdanken (47). Sie liegen im Serum in 30fach höherer Kapazität als die potentielle Plasminkapazität vor und sind verantwortlich für die schnelle Inaktivierung von freiem Plasmin (47).

Als sofort wirkendes Antiplasmin gilt das alpha$_2$-Makroglobulin, während das alpha$_1$-Antitrypsin als Progressiv-Hemmkörper wirkt. Ein weiteres Antiplasminprinzip stellen die sogenannten Kinase-Inhibitoren (63) mit ihrer u.a. gegen Urokinase und Streptokinase gerichteten antiproteolytischen Aktivität dar.

Die gleichzeitige Wirkung des alpha$_2$-Makroglobulins als Plasmin-Inhibitor und Antithrombin ist charakteristisch für ein kompensatorisches Regulationsprinzip zwischen der Gerinnung und der Fibrinolyse (47).

Signifikante Veränderungen der Gerinnungsinhibitoren in der Schwangerschaft wurden bisher nicht beschrieben (13, 50, 73, 113).

Dagegen finden sich für eine vermehrte antifibrinolytische Aktivität in der Schwangerschaft mehrere Hinweise (3, 25, 26, 64, 83, 101, 104, 118). So ist die Hemmung der Urokinase-induzierten Fibrinolyse in der zweiten Schwangerschaftshälfte signifikant erhöht (25, 26), es finden sich signifikant erhöhte Aktivitäten für alpha$_1$-Antitrypsin nach der Frühschwanger-

schaft (22, 45, 62, 64, 83, 95, 99, 104), unter der Geburt und im Frühwochenbett (51, 75, 104, 106). Die $alpha_2$-Makroglobulin-Aktivität in der Schwangerschaft liegt im oberen Normbereich (22, 45, 62, 64, 83, 99), sie steigt unter der Geburt signifikant an (4, 104) und fällt am dritten postpartalen Tag wieder ab (45, 64, 95, 104).

Damit steht einer Zunahme des fibrinolytischen Potentials während der Schwangerschaft und unter der Geburt eine gleichzeitige Steigerung der physiologischen Inhibitoren der Fibrinolyse gegenüber (26, 83, 95, 104).

ZIEL UND FRAGESTELLUNG DER EIGENEN UNTERSUCHUNG

Zur Untersuchung des Verhaltens der Blutgerinnung während der Schwangerschaft und unter der Geburt liegen zahlreiche Untersuchungsergebnisse vor, die für die Schwangerschaft ein einheitliches Bild der physiologischen Veränderungen vermitteln (13, 14, 34, 51, 63, 88, 95, 112), während die geburtsbedingten Veränderungen weniger einheitlich beschrieben sind (1, 13, 19, 23, 24, 51, 81, 83, 87, 95, 109, 123).

Weniger zahlreich und z.T. widersprüchlich sind dagegen die Mitteilungen in der Literatur über das Verhalten der Fibrinolyse in der Schwangerschaft und vor allem unter der Geburt (13, 16, 22, 26, 51, 62, 63, 81, 83, 93, 103).

In den eigenen Untersuchungen soll daher der 'physiologische' Aktivitätsspiegel von Blutgerinnung und Fibrinolyse während der normalen Geburt beobachtet werden.

Zur Differenzierung und Ergänzung der bisher beschriebenen Ergebnisse geburtsbedingter Veränderungen der Blutgerinnung und der Fibrinolyse wird deshalb an einem definierten Kollektiv von 20 gesunden Frauen zu bestimmten Zeitpunkten während der Geburt das Spektrum fördernder und hemmender Faktoren der Blutgerinnung und der Fibrinolyse untersucht. Die Bestimmungen erfolgten mit standardisierten Methoden.

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, vor allem folgende Fragen zu beantworten:

1. Lassen sich durch globale Gerinnungs- und Fibrinolyseteste und die Aktivitätsbestimmung der Einzelfaktoren statistisch gesicherte, signifikante Veränderungen im Verlaufe der Geburt und im frühen Wochenbett nachweisen?
2. Zu welchem Zeitpunkt sind die Veränderungen am stärksten ausgeprägt?
3. Inwieweit stimmen die Befunde mit den in der Literatur mitgeteilten Untersuchungsergebnissen überein?

AUSWAHL UND CHARAKTERISIERUNG DES UNTERSUCHTEN KOLLEKTIVS

Wir führten unsere Untersuchungen an einem Kollektiv von 20 gesunden jungen Frauen im Alter von 21 bis 31 Jahren durch. In allen Fällen verliefen die Schwangerschaft und die Spontangeburt komplikationslos. Der Blutverlust unter der Geburt lag jeweils im Bereich der Norm. Alle Kinder waren gesund und lebensfrisch.

Bei diesen 20 Schwangeren untersuchten wir das Verhalten der plasmatischen Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII, VIII, IX, X und XIII. Daneben bestimmten wir zur Analyse der gerinnungshemmenden Faktoren das Antithrombin III und die Plasmathrombingerinnungszeit.

Zur Bestimmung der fibrinolytischen Reaktionen untersuchten wir das Verhalten des Proaktivators, des Plasminogen, zur Erfassung der gesamtfibrinolytischen Aktivität die Euglobulin-Lysezeit und die 'Papierfibrinolyse' nach GOOSSENS sowie das Verhalten der Fibrin-Fibrinogenspaltprodukte. Zur Untersuchung der antifibrinolytischen Aktivität bestimmten wir das α_2-Makroglobulin und das α_1-Antitrypsin.

Als globalen Gerinnungstest führten wir in allen Fällen Thrombelastographische Untersuchungen durch.

Bei den Möglichkeiten der Beeinflussung der Blutgerinnung und der Fibrinolyse durch intrapartale Infusionstherapie und Medikamentengabe wurde versucht, diese Einflüsse weitgehend konstant zu halten.

19 der 20 Entbindungen erfolgten mit einer Episiotomie, in allen Fällen wurden unmittelbar postpartal 500 ml Glucoselösung 5 % mit 10 Einheiten Syntocinon infundiert, daran anschließend weitere 500 ml Glucoselösung 5 % mit Syntocinon innerhalb von etwa 3 Stunden.

Der postpartale Verlauf war bei allen 20 Frauen komplikationslos, insbesondere traten keine thromboembolischen Komplikationen auf, so daß hier besondere pharmakologische Einflüsse auf das Gerinnungs- und Fibrinoly-

sesystem vermieden werden konnten. Eine Infusionstherapie im Wochenbett erfolgte nicht. Alle Frauen hatten eine normale Stilltätigkeit.

DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNGEN

Die Blutentnahmen erfolgten nach kurzzeitiger Stauung überwiegend aus den Kubitalvenen mittels innenpolierter silikonisierter V2A-Kanülen (no. 1) in Plastikeinmalspritzen (Polypropylenspritzen der Fa. Braun, Melsungen).

Bei jeder Probandin erfolgten Blutentnahmen zu folgenden Zeitpunkten:

1. in der 39. - 41. Schwangerschaftswoche
2. in der Eröffnungsperiode (EP)
3. in der Austreibungsperiode (AP)
4. innerhalb 20 min. nach Geburt der Plazenta (Nachgeburtsperiode NGP)
5. 3 Stunden post partum
6. 3 Tage post partum
7. 6 Wochen post partum

Bei jeder Graviden wurden zu diesen Zeitpunkten jeweils folgende Blutentnahmen vorgenommen:

1. 5 ml Zitratblut 1 + 9
   (1 Teil Na-Zitrat 3.8 % auf 9 Teile Blut)
2. 5 ml Zitratblut 1 + 5
   (1 Teil Na-Zitrat 3.8 % auf 4 Teile Blut)
3. 5 ml Nativblut

Unmittelbar nach der Blutentnahme wurden die thrombelastographischen Untersuchungen mit Zitratblut 1 + 4 durchgeführt, sowie die Partigen^{R}-Platten für die radiale Immundiffusion beschickt.

Die für alle übrigen Einzelbestimmungen vorgesehenen Serum- und Plasmaproben wurden in Portionen zu 0,4 - 1,0 ml in Plastik-Einmal-Reagenzgläsern eingefroren und bei -25°C gelagert. Diese Parameter wurden nach Abschluß der Abnahmen als Gesamtkollektiv mit jeweils gleichen Testreagenzien bestimmt.

Die Blutentnahmen erfolgten in der Zeit von Mai bis Oktober 1975, die letzten Bestimmungen wurden im Februar 1976 durchgeführt.
Alle Untersuchungen erfolgten im Gerinnungslaboratorium der Universitäts-Frauenklinik Bonn.

METHODIK DER UNTERSUCHUNGEN

A. Gerinnungssystem

1. Thrombelastographie nach HARTERT (41, 42)
modifiziert nach SCHNEIDER, RODERMUND und EGLI (97)

Die Untersuchungen wurden mit rekalzifiertem Zitrat-Vollblut (1 + 4 verdünnt) durchgeführt.
Ausgewertet wurden jeweils:

a. die Reaktionszeit r
b. die Gerinnselbildungszeit k
c. die maximale Thrombuselastizität m_ε

Das Thrombelastogramm wurde für alle Blutproben mindestens 2 Stunden geschrieben; es wurden Plastik-Küvetten verwendet.

2. Fibrinogen-Bestimmung
mit der radialen Immundiffusion nach MANCINI et al. (74) auf der Partigen^R-Platte der Behringwerke AG, Marburg (12).

Die Diffusionshöfe wurden an einer Eichkurve mit Protein-Standard-Plasma der Behringwerke abgelesen.

3. Bestimmung des Faktors II
nach KOLLER, LOELIGER und DUCKERT (53, 59).

4. Bestimmung des Faktors V
nach BIGGS und MACFARLANE (18).

5. Bestimmung des Faktors VII
nach KOLLER, LOELIGER und DUCKERT (59).

6. Bestimmung des Faktors VIII
nach der Einphasenmethode von EGLI und DAHLMANN (29, 33, 54)

in einem künstlichen Faktor VIII - Mangelsystem (gealtertes Humanmangelplasma).

7. Bestimmung des Faktors IX
nach der Einstufenmethode von EGLI und GUTJAHR (33, 37) unter Verwendung von Normal-Zitratplasmen als Faktor IX-Mangelplasma.

8. Bestimmung des Faktors X
nach BACHMANN, DUCKERT und KOLLER (9).

B. Fibrinolysesystem

1. Bestimmung des Proaktivators
nach der Methode von BLIX (20, 67), modifiziert nach KÜNZER und MARKEL (61).
Die Aktivität des Proaktivators wird indirekt in einem Testsystem aus menschlichem und Rinderplasma gemessen. Nach MÜLLERTZ (79) enthält menschliches Plasma viel Proaktivator, aber wenig Plasminogen, Rinderplasma dagegen viel Plasminogen, aber wenig oder keinen Proaktivator. Das zu prüfende menschliche Plasma wird außerdem zehnfach verdünnt, so daß sein Plasminogengehalt kaum ins Gewicht fällt. Die Aktivierung des Proaktivators erfolgt mit Streptokinase im Überschuß.

Reagenzien: Zitratrinderplasma
Streptokinase (Streptase (R) der Behringwerke 8000 E/ml)
Thrombin (Topostasin (R) Roche 30 E/ml
Veronalpuffer pH 7,6

2. Bestimmung des Plasminogen
mit der radialen Immundiffusion nach MANCINI et al. (74) auf der Partigen^{R}-Platte der Behringwerke AG, Marburg (12).
Die Diffusionshöfe wurden an einer Eichkurve mit Standard-Human-Plasma der Behringwerke abgelesen.

3. Chromatographische Bestimmung der gesamtfibrinolytischen Aktivität des Plasmas mit der standardisierten Fibrinolysebestimmung auf Fibrinpapier nach GOOSSENS (36).

Die Originalmethode wurde modifiziert durch eine Arbeitsanleitung des Autors vom Mai 1971 (Fa. Macherey-Nagel & Co., Düren).

4. Bestimmung der Euglobulin-Lysezeit
nach v. KAULLA (53, 56, 107).

Hierbei wird die Plasmaaktivität von Plasminogen, Aktivator und Plasmin bestimmt, die als beta-Globuline mit der Euglobulin-Fraktion bei pH 5.0 - 5.5 präzipitieren. Die physiologischen Inhibitoren (Antiplasmine) werden ausgeschaltet, da sie mit dem Überstand verworfen werden.

5. Bestimmung der Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte (FSP)
mit der radialen Immundiffusion nach MANCINI et al. (74) auf der Partigen^{R}-Platte der Behringwerke AG, Marburg (12).

Die Diffusionshöfe wurden an einer Eichkurve mit Protein-Standard-Plasma der Behringwerke abgelesen und sind als Fibrinogenäquivalente anzusehen.
Zur Hemmung einer eventuell in vitro noch andauernden Plasminwirkung wurde jeweils eine zweite Serummenge mit 20 Einheiten Trasylol^{R}/0,2 ml Blut versetzt.

6. Bestimmung des Staphylokokken-Clumping-Tests (SCT)
zum Nachweis höhermolekularer Fibrin-Fibrinogenspaltprodukte (43).

C. Physiologische Inhibitoren des Blutgerinnungs- und Fibrinolysesystems

1. Bestimmung des Antithrombin III

als Progressiv-Antithrombin mit der radialen Immundiffusion nach MANCINI et al. (74) auf der Partigen^{R}-Platte der Behringwerke AG, Marburg (12).

Die Diffusionshöfe wurden an einer Eichkurve mit Protein-Standard-Plasma der Behringwerke abgelesen.

2. Bestimmung der Thrombinzeit

nach QUICK (86).

Als Funktionsprüfung des fibrinolytischen Systems kann hier eine Verlängerung der Gerinnungszeit das Vorhandensein von Polymerase-Inhibitoren - z.B. bestimmte Fibrinspaltprodukte mit antikoagulatorischer Wirkung (Antithrombin VI) - anzeigen.
Diese Aussage gilt jedoch nur bei sicher fehlender Heparinwirkung und bei Fibrinogenwerten über 100 mg/100 ml (49).

3. Bestimmung der Reptilasezeit (105)

Bei verlängerter Thrombingerinnungszeit erlaubt die Bestimmung der Reptilasezeit die Differenzierung verschiedener Antithrombine. Bei Anwesenheit von Heparin, Heparinoiden und Immunantithrombinen fällt sie normal aus. Dagegen ist sie bei Vorhandensein von Antipolymerasen wie z.B. Fibrinogenspaltsprodukten verlängert (49 a).

4. Bestimmung des alpha$_2$-Makroglobulins

als Sofort-Antiplasmin mit der radialen Immundiffusion nach MANCINI et al. (74) auf der Partigen^{R}-Platte der Behringwerke AG, Marburg (12).

Die Eichkurve wurde mit humanem Protein-Standard-Serum^{R} der Behringwerke erstellt.

5. Bestimmung des alpha$_1$-Antitrypsins

als Progressiv-Antiplasmin mit der radialen Immundiffusion nach MANCINI et al. (74) auf der Partigen^{R}-Platte der Behringwerke AG, Marburg (12).

Die Diffusionshöfe wurden an einer Eichkurve mit Protein-Standard-Plasma^{R} der Behringwerke abgelesen.

DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

Die bei den Untersuchungen an dem Kollektiv von 20 Frauen erhaltenen Ergebnisse werden im folgenden zusammengestellt.

Die Darstellung erfolgt:

1. in Tabellen (Tab. 2 - 23)
   Hier sind jeweils die Einzelwerte, die Zahl der Einzelwerte n, die Mittelwerte $\bar{x}$ und die Standardabweichungen s_x aufgeführt.

2. in graphischen Verlaufskurven (Abb. 5 - 24)
   In den Abbildungen ist zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten der Mittelwert der 20 Einzelbestimmungen x mit der Standardabweichung s_x angegeben, die durchgezogene Linie beschreibt den Aktivitätsverlauf. Statistisch signifikante Differenzen zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten und den Normalwerten des Kollektivs außerhalb der Schwangerschaft - bestimmt 6 Wochen post partum - sind mit einem Stern gekennzeichnet. Statistisch signifikante Differenzen zwischen den einzelnen Untersuchungszeitpunkten sind mit einem Stern zwischen den jeweiligen Einzelergebnissen angegeben. Der Normbereich des Untersuchungskollektivs außerhalb der Schwangerschaft ist schraffiert.

Zum Verständnis der in den Abbildungen angegebenen Signifikanzen wird zunächst die statistische Auswertung der Untersuchungen erläutert.

Statistische Auswertung

Zur Erfassung der Veränderungen im Blutgerinnungs- und Fibrinolysesystem unter der Geburt standen die Meßwerte eines Kollektivs von 20 Frauen zu verschiedenen, definierten Abnahmezeitpunkten zur Verfügung.

Die statistische Auswertung der Meßergebnisse dieses 'verbundenen' Kollektivs (n = 20) erfolgte mit Hilfe des FRIEDMAN-Tests (91). Der Test eignet sich für den verteilungsunabhängigen Vergleich mehrerer abhängiger Stichproben. Bei diesem Test werden mit Hilfe einer zweifachen Varianzanalyse mit Rangzahlen n Individuen unter k Bedingungen untersucht.

Die Ergebnisse der Auswertung mit Hilfe dieses FRIEDMAN-Tests sind in Tabelle 23 zusammengefaßt.

Das Testergebnis ist signifikant auf dem 5 %-Niveau, wenn die Testgröße $x^2 > 12.59$ ist (F = 6 Freiheitsgrade) (91).

Tabelle 1: FRIEDMAN-Test für das verbundene Kollektiv (n = 20)

Untersuchter Parameter	x^2	signifikant
Zitratblut - TEG		
r-Zeit	18,15	ja
k-Zeit	25,74	ja
m	45,63	ja
Fibrinogen	53,70	ja
Faktor II	33,51	ja
V	22,25	ja
VII	58,84	ja
VIII	56,86	ja
IX	5,44	nein
X	50,68	ja
XIII	35,51	ja
Proaktivator	16,78	ja
Plasminogen	36,90	ja
Fibrin-Fibrinogen-Spaltprod.	37,80	ja
Staphylokokken-Clumping-Test	47,00	ja
Thrombinzeit	11,52	nein
Reptilasezeit	33,06	ja
α_2-Makroglobulin	15,65	ja
α_1-Antitrypsin	55,04	ja
Antithrombin III	44,02	ja

Ist das Ergebnis mit dem FRIEDMAN-Test signifikant, so sind mit Hilfe des Tests von WILCOXON und WILCOX (92) multiple Vergleiche der Stichproben möglich. Ist hierbei die kritische Differenz der Rangsummen größer als 40,3 (n = 20 Individuen, k = 7 Stichproben), so ist die Differenz signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $< 5\ \%$.

Es ist damit möglich, die Werte der einzelnen Untersuchungszeitpunkte unter der Geburt untereinander und mit dem Normalwert außerhalb der Schwangerschaft - bestimmt 6 Wochen post partum - zu vergleichen.

Für die untersuchten Parameter wurden folgende signifikante Unterschiede bestimmt:

1. Zitratblut-TEG

   a. r-Zeit

Nachgeburtsperiode	———	6 Wochen p.p.
3 Std. p.p.	———	"

   b. k-Zeit

Nachgeburtsperiode	———	6 Wochen p.p.
3 Std. p.p.	———	"
3 Tage p.p.	———	"

   c. maximale Thrombuselastizität

39. - 41. SSW	———	6 Wochen p.p.
Eröffnungsperiode	———	"
Austreibungsperiode	———	"
Nachgeburtsperiode	———	"
3 Std. p.p.	———	"
3 Tage p.p.	———	"

2. Fibrinogen

39. - 40. SSW	———	6 Wochen p.p.
Eröffnungsperiode	———	"
Austreibungsperiode	———	"
Nachgeburtsperiode	———	"
3 Std. p.p.	———	"
3 Tage p.p.	———	"

3. Faktor II

39. - 40. SSW	———	6 Wochen p.p.
Eröffnungsperiode	———	"
Austreibungsperiode	———	"
3 Tage p.p.	———	"

4. Faktor V

39. - 40. SSW	———	3 Tage p.p.
Eröffnungsperiode	———	"
39. - 40. SSW		Austreibungsperiode
Eröffnungsperiode	———	"

5. Faktor VII

39. - 40. SSW	———	6 Wochen p.p.
Eröffnungsperiode	———	"
Austreibungsperiode	———	"
Nachgeburtsperiode	———	"
3 Std. p.p.	———	"
3 Tage p.p.	———	"
39. - 40. SSW	———	Nachgeburtsperiode

6. Faktor VIII

39. - 40. SSW	———	6 Wochen p.p.
Eröffnungsperiode	———	"
Austreibungsperiode	———	"
Nachgeburtsperiode	———	"
3 Std. p.p.	———	"
3 Tage p.p.	———	"
39. - 40. SSW	———	3 Std. p.p.

7. Faktor X

39. - 40. SSW	———	6 Wochen p.p.
Eröffnungsperiode	———	"
Austreibungsperiode	———	"
Nachgeburtsperiode	———	"
3 Std. p.p.	———	"
3 Tage p.p.	———	"

8. Faktor XIII

39. - 40. SSW	———	6 Wochen p.p.
Eröffnungsperiode	———	"
Austreibungsperiode	———	"
Nachgeburtsperiode	———	"
3 Std. p.p.	———	"
3 Tage p.p.	———	"

9. Plasminogen

39. - 40. SSW	———	6 Wochen p.p.
Austreibungsperiode	———	"
3 Tage p.p.	———	"
3 Std. p.p.	———	3 Tage p.p.
39. - 40. SSW	———	3 Std. p.p.
Austreibungsperiode	———	3 Std. p.p.

10. Proaktivator

39. - 40. SSW	———	6 Wochen p.p.
Nachgeburtsperiode	———	"

11. Fibrin-Fibrinogenspaltprodukte (Radioimmundiffusion)

39. - 40. SSW	———	6 Wochen p.p.
Eröffnungsperiode	———	"
Austreibungsperiode	———	"
Nachgeburtsperiode	———	"
3 Std. p.p.	———	"
3 Tage p.p.	———	"

12. Staphylokokken-Clumping-Test

39. - 40. SSW	———	6 Wochen p.p.
Eröffnungsperiode	———	"
Austreibungsperiode	———	"
Nachgeburtsperiode	———	"
3 Std. p.p.	———	"
3 Tage p.p.	———	"

13. Reptilasezeit

39. - 40. SSW	———	6 Wochen p.p.
Eröffnungsperiode	———	"
Nachgeburtsperiode	———	"
3 Std. p.p.	———	"
3 Tage p.p.	———	"
Austreibungsperiode	———	3 Tage p.p.

14. Antithrombin III

39. - 40. SSW	———	6 Wochen p.p.
Nachgeburtsperiode	———	"
3 Std. p.p.	———	"
39. - 40. SSW	———	3 Tage p.p.
Eröffnungsperiode	———	"
Nachgeburtsperiode	———	"
3 Std. p.p.	———	"
Austreibungsperiode	———	3 Std. p.p.

15. α_2-Makroglobulin

Austreibungsperiode	———	6 Wochen p.p.

16. α_1-Antitrypsin

39. - 40. SSW	———	6 Wochen p.p.
Eröffnungsperiode	———	"
Austreibungsperiode	———	"
Nachgeburtsperiode	———	"
3 Std. p.p.	———	"
3 Tage p.p.	———	"

Beschreibung, Tabellen, graphische Verlaufskurven

A. Gerinnungssystem

1. Die thrombelastographischen Untersuchungen

Bei allen Thrombelastogrammen wurden die Reaktionszeit r, die Gerinnselbildungszeit k und die maximale Thrombuselastizität m_{ε} ausgewertet.

Die Reaktionszeit r (Tab. 2/Abb. 5) ist am Ende der Schwangerschaft und in der Eröffnungsperiode nur geringfügig kürzer als der Normalwert des untersuchten Kollektivs außerhalb der Schwangerschaft. In der Austreibungs- und der Nachgeburtsperiode erfolgt eine zunehmende Verkürzung der Reaktionszeit, die dann 3 Tage post partum sich wieder dem Normbereich annähert. Die in der Nachgeburtsperiode und 3 Stunden post partum gefundenen Werte sind dem Normalwert gegenüber signifikant verkürzt.

Die Gerinnselbildungszeit k (Tab.3 /Abb. 6) zeigt einen ähnlichen Verlauf wie die Reaktionszeit. Die Werte liegen am Ende der Schwangerschaft und in der Eröffnungsperiode im unteren Bereich der Norm. Es erfolgt dann eine bis zur Nachgeburtsperiode zunehmende Verkürzung der Gerinnselbildungszeit, die im Wochenbett langsam wieder ansteigt, aber am 3. Wochenbettstag den Normbereich noch nicht wieder erreicht. Im Vergleich zu dem Normalwert unseres Kollektivs ist die Gerinnselbildungszeit in der Nachgeburtsperiode sowie 3 Stunden und 3 Tage post partum signifikant verkürzt.

Die maximale Thrombuselastizität m_{ε} (Tab.4 /Abb. 7) ist ein Maß für die Thrombusfestigkeit. In dem Zitratblut-Thrombelastogramm zeigt sich in allen Abnahmen in dem untersuchten Kollektiv vom Ende der Schwangerschaft bis 3 Tage nach Geburt eine signifikante Zunahme der Thrombusfestigkeit im Vergleich zum Normalwert des Kollektivs. Dabei ist im Verlauf der Geburt eine geringe Zunahme der maximalen Thrombuselastizität vom Ende der Schwangerschaft bis zum 3. Wochenbettstag festzustellen, die sich allerdings statistisch nicht sichern ließ.

Tabelle 2: Reaktionszeit r (sec) unter der Geburt

Pat. / Abn.	1 39.-40. SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	750	990	730	600	690	1200	780
2	645	630	810	540	600	510	690
3	752	675	1100	510	645	780	1065
4	630	750	570	630	615	930	705
5	1140	930	660	660	840	870	800
6	900	690	735	600	660	870	870
7	1050	990	660	690	780	795	840
8	720	690	600	570	690	705	570
9	720	585	735	600	660	690	780
10	825	510	730	735	675	660	660
11	705	900	600	435	690	555	930
12	660	885	1020	795	960	705	795
13	780	930	900	825	870	885	840
14	690	600	615	735	660	600	945
15	930	675	555	445	615	735	900
16	495	840	585	645	555	630	800
17	660	780	570	765	750	780	780
18	510	615	615	615	495	555	615
19	840	825	795	645	720	645	800
20	630	675	990	735	555	740	875
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	751.60	758.25	728.65	638.75	686.25	742.10	802.05
s_x	161.84	144.73	162.39	107.91	112.13	159.29	117.01

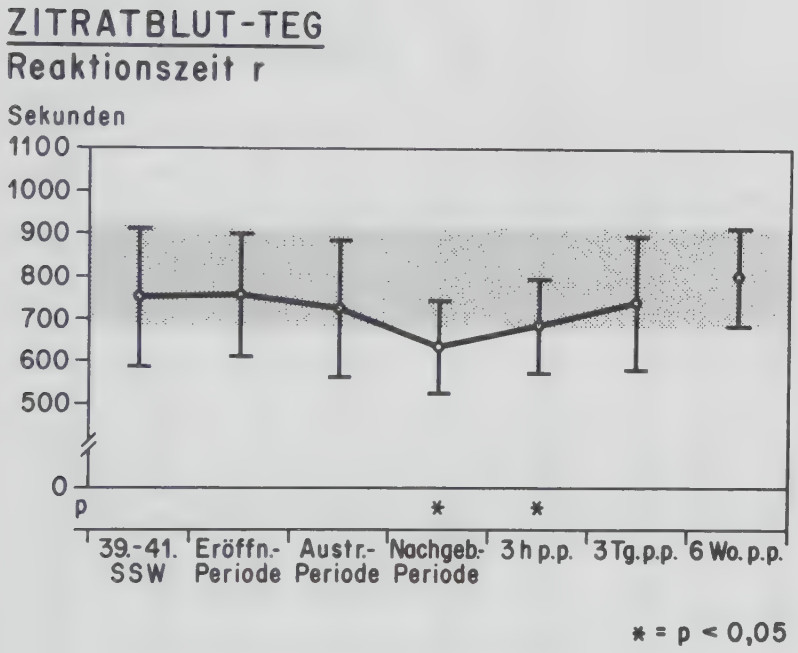


Abb. 5 : Verhalten der Reaktionszeit r (sec) unter der Geburt

Tabelle 3 : Gerinnselbildungszeit k (sec)

Pat./Abn.	1 39.-40. SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	180	180	160	120	150	270	270
2	180	150	210	150	135	150	270
3	183	195	150	120	150	150	240
4	210	180	240	180	120	240	180
5	270	360	150	180	270	180	205
6	180	180	195	180	270	270	210
7	240	300	150	165	150	255	180
8	180	270	120	120	165	150	210
9	165	180	195	225	180	150	195
10	210	120	165	135	150	120	150
11	210	180	135	180	180	105	180
12	210	210	210	165	195	150	180
13	195	180	270	180	180	150	195
14	165	135	105	135	135	120	180
15	150	150	150	120	135	135	270
16	120	165	105	90	90	150	205
17	105	150	135	150	120	150	210
18	105	135	105	120	90	165	120
19	195	210	165	105	135	120	205
20	210	180	240	165	210	165	240
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	183.15	190.50	167.75	149.25	160.50	167.35	204.75
s_x	41.46	58.62	48.07	33.53	48.69	50.40	38.92

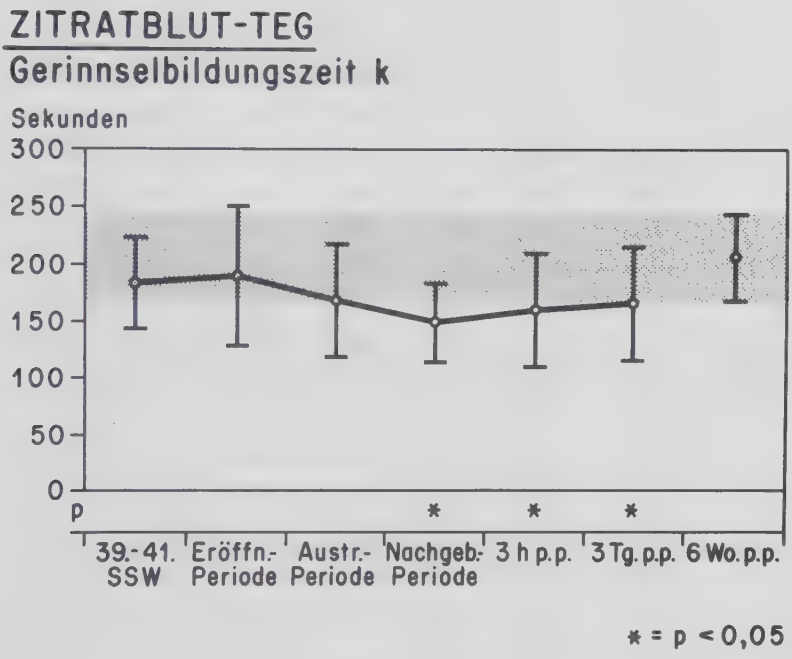


Abb. 6 : Verhalten der Gerinnselbildungszeit k unter der Geburt

Tabelle 4 : Maximale Thrombuselastizität (m_ε)

Pat./Abn.	1 39.-40. SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	233	300	261	284	300	413	125
2	239	284	400	300	284	222	122
3	238	344	292	257	270	400	100
4	163	222	270	186	270	355	144
5	187	127	190	257	156	194	151
6	257	257	245	233	245	212	178
7	300	203	284	317	222	270	207
8	194	182	251	270	222	257	160
9	203	182	190	144	170	178	127
10	139	251	261	335	284	365	203
11	170	222	228	160	245	251	141
12	194	270	217	228	222	194	138
13	233	186	174	178	190	212	138
14	270	292	317	270	300	277	138
15	228	277	300	300	300	233	151
16	317	270	264	300	300	284	174
17	257	233	212	270	284	257	144
18	326	326	326	300	365	245	199
19	270	277	264	292	203	284	151
20	251	228	270	251	270	269	133
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	238.45	246.65	260.80	256.60	255.10	268.60	151.20
s_x	45.23	53.87	52.97	53.53	51.72	67.18	28.29

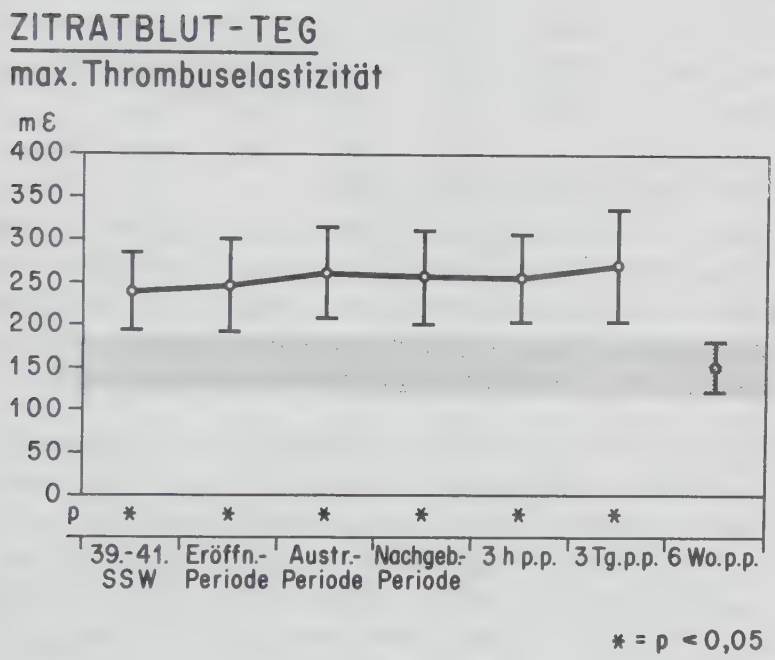


Abb. 7: Verhalten der maximalen Thrombuselastizität unter der Geburt

2. Fibrinogen (Abb. 8/Tab. 5)

Der Plasmafibrinogenspiegel ist zu allen untersuchten Zeitpunkten vom Ende der Schwangerschaft bis 3 Tage post partum signifikant gegenüber dem Normalwert des Kollektivs erhöht. Die Fibrinogenkonzentration ist dabei in allen Phasen der Geburt und des frühen Wochenbetts fast doppelt so hoch wie der Normalwert. Beim Vergleich der Einzelwerte untereinander fällt ein geringer Abfall des Fibrinogenspiegels unmittelbar nach Ausstoßung der Plazenta gegenüber der Austreibungsperiode sowie ein erneuter leichter Anstieg bis zum 3. Wochenbettstag auf.

3. Faktor II - Prothrombin (Abb. 9/Tab. 6)

Die Faktor II - Aktivität ist zu allen untersuchten Zeitpunkten der späten Schwangerschaft und der Geburt gegenüber dem Normalwert des Kollektivs erhöht bzw. im oberen Bereich der Norm gelegen, wobei die Aktivitätszunahme in der 39. - 41. Schwangerschaftswoche, in der Eröffnungs- und Austreibungsperiode sowie 3 Tage nach der Geburt signifikant war.

In der Nachgeburtsperiode kommt es verglichen mit der Austreibungsperiode zu einem Aktivitätsabfall, während 3 Tage post partum eine erneute leichte Zunahme der Aktivität dieses Gerinnungsfaktors zu beobachten ist. In den Abnahmen aus der Austreibungs-, Nachgeburtsperiode und 3 Tage post partum finden sich vergleichsweise große Standardabweichungen des Mittelwerts, die einer großen interindividuellen Schwankungsbreite der Prothrombinaktivität entsprechen.

4. Faktor V - Proaccelerin (Abb. 10/Tab. 7)

Signifikante Aktivitätsunterschiede im Vergleich zum Normalwert des untersuchten Kollektivs bestehen bei diesem Gerinnungsfaktor zu keinem der untersuchten Zeitpunkte während der Schwangerschaft und unter der Geburt.

Tabelle 5: Fibrinogen (mg/100 ml)

Pat./Abn.	1 39.-40. SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	488	544	544	530	530	502	274
2	560	518	502	518	474	488	196
3	460	488	526	474	474	518	218
4	446	433	460	433	502	488	248
5	440	452	516	460	467	419	253
6	488	474	468	502	434	520	275
7	434	468	502	434	450	468	252
8	320	400	434	384	418	572	186
9	450	434	468	400	450	502	262
10	516	488	487	474	474	588	248
11	375	384	418	400	384	450	248
12	572	580	434	418	468	468	260
13	556	400	418	368	368	418	260
14	450	502	502	520	502	468	196
15	502	516	530	530	488	538	326
16	540	468	544	530	558	516	252
17	556	474	530	502	460	558	224
18	474	502	516	502	502	522	286
19	522	506	506	474	474	368	254
20	558	522	558	506	594	522	326
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	485.35	477.75	493.15	467.95	473.55	494.65	252.20
s_x	66.07	50.80	43.11	52.82	52.64	54.14	36.97

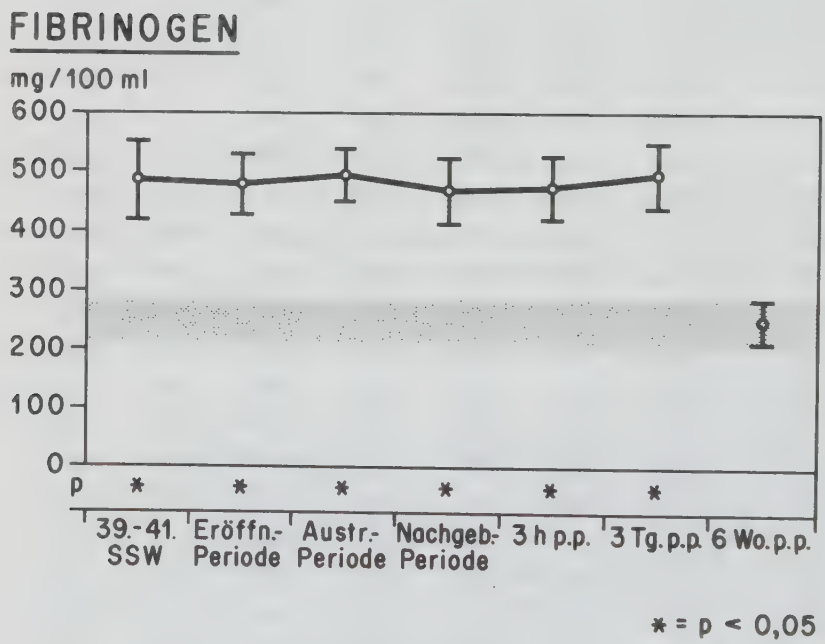


Abb. 8: Verhalten von Fibrinogen unter der Geburt

Tabelle 6: Faktor II (%)

Pat./Abn.	1 39. -40. SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	120	118	100	118	100	110	96
2	115	120	102	96	102	105	84
3	90	88	76	70	68	86	78
4	90	102	84	88	96	96	94
5	101	96	105	96	92	115	93
6	100	92	98	98	84	92	90
7	105	102	102	80	84	102	70
8	102	102	98	90	102	115	98
9	128	110	130	115	130	130	108
10	125	125	107	110	108	112	89
11	100	115	130	105	102	105	105
12	102	108	100	102	102	90	96
13	96	120	125	102	100	90	94
14	108	98	102	100	96	100	86
15	108	108	120	120	102	102	98
16	105	125	120	110	110	112	94
17	102	105	110	110	100	112	102
18	120	125	120	122	135	110	100
19	102	98	96	86	78	100	92
20	117	115	117	115	117	120	84
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	106.8	108.6	107.1	101.7	100.4	105.2	92.6
s_x	10.78	11.39	14.42	13.98	15.75	11.18	9.05

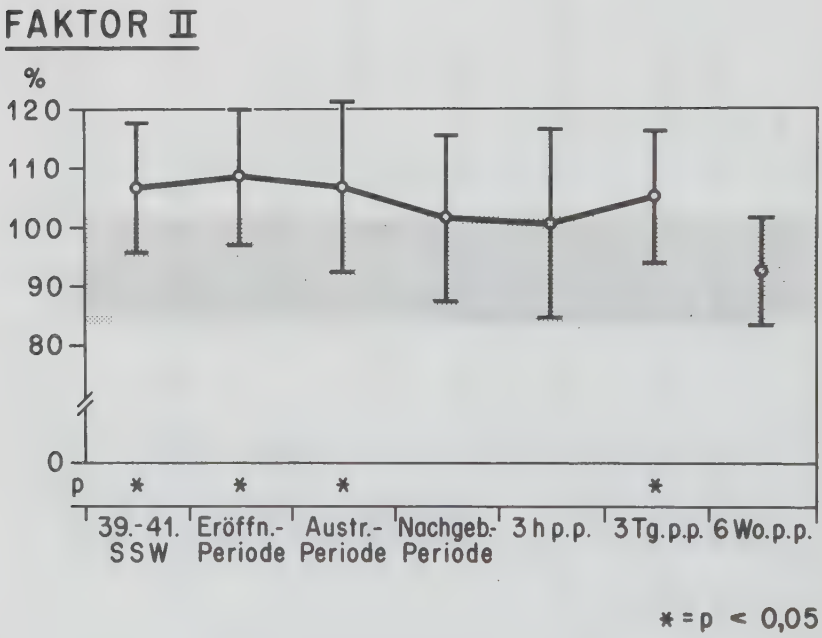


Abb. 9: Verhalten von Faktor II unter der Geburt

Tabelle 7: Faktor V (%)

Pat./Abn.	1 39.-40. SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	64	96	65	54	58	72	64
2	82	70	78	78	62	85	74
3	60	40	79	35	25	43	72
4	86	96	100	96	105	105	88
5	78	52	54	42	51	98	75
6	44	41	88	74	62	76	94
7	42	34	80	98	56	100	74
8	42	68	64	50	52	108	60
9	51	56	61	37	60	72	71
10	52	32	40	36	46	40	33
11	47	64	98	98	72	98	66
12	72	70	63	118	115	92	90
13	49	90	58	49	64	45	86
14	60	61	68	80	72	62	61
15	92	88	110	120	94	108	84
16	76	72	105	98	88	84	75
17	74	84	105	86	88	102	110
18	74	66	68	72	80	98	68
19	72	102	125	98	68	86	75
20	90	94	100	105	120	117	86
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	65.4	68.8	80.5	76.2	71.9	84.6	75.3
s_x	16.43	21.75	22.41	27.97	23.96	22.81	15.84

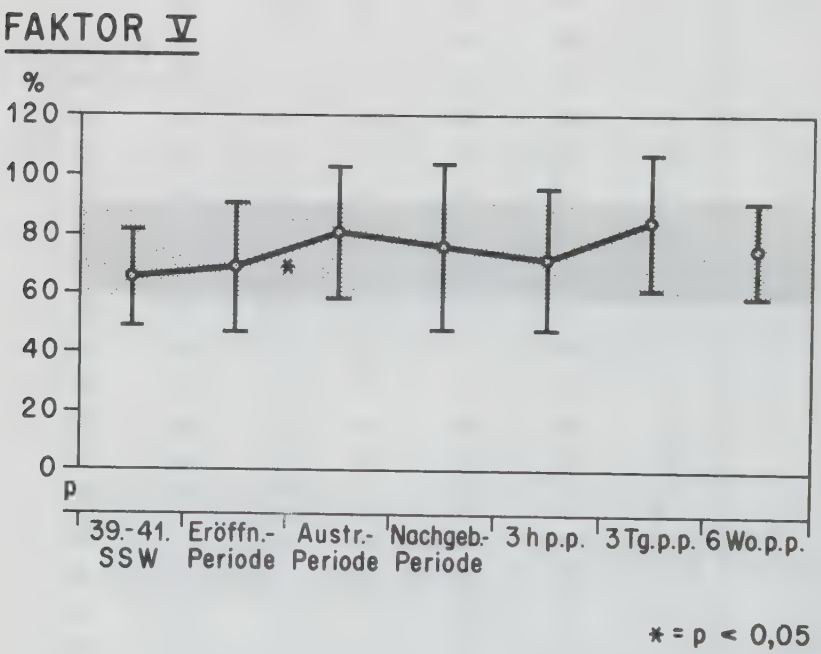


Abb. 10: Verhalten von Faktor V unter der Geburt

Der Faktor V liegt in dem Kollektiv am Ende der Schwangerschaft im unteren Normbereich. Während der Austreibungsperiode erfolgt ein gegenüber der Eröffnungsperiode signifikanter Aktivitätsanstieg innerhalb des Normbereichs, unmittelbar nach Geburt der Plazenta fällt der Faktor V-Spiegel dann leicht wieder ab. Die höchsten Faktor V-Aktivitäten wurden am 3. Wochenbettstag gemessen.

5. Faktor VII - Prokonvertin (Abb. 11/Tab. 8)

Die Aktivität dieses Gerinnungsfaktors liegt in der 39. - 41. Schwangerschaftswoche und zu allen untersuchten Phasen der Geburt signifikant über dem Normbereich des Untersuchungskollektivs. Der Vergleich der Einzelwerte untereinander zeigt einen leichten Aktivitätsabfall von der Austreibungsperiode zur Abnahme unmittelbar nach Geburt der Plazenta hin.

6. Faktor VIII - Antihämophiles Globulin (Abb. 12/Tab. 9)

Die Faktor VIII - Aktivität liegt zu allen untersuchten Zeitpunkten signifikant über dem Normalbereich des untersuchten Kollektivs außerhalb der Schwangerschaft.

Vom erhöhten Aktivitätsniveau zum Ende der Schwangerschaft erfolgt unter der Geburt eine weitere Aktivitätszunahme, die sich allerdings statistisch gegenüber der Vorabnahme nicht sichern läßt. Bis zum 3. Tag nach der Geburt findet sich nur ein geringer Abfall der Aktivität dieses Gerinnungsfaktors.

7. Faktor IX - Christmas - Faktor (Abb. 13/Tab.10)

Größere individuelle Schwankungsbreiten der Einzelwerte führen hier zu einer Verbreiterung der Standardabweichung des Mittelwerts in den Abnahmen am Ende der Schwangerschaft und 3 Stunden post partum.

Im Vergleich zum Normalwert des Kollektivs ist die Aktivität des Faktors IX zu keinem Zeitpunkt unter der Geburt oder im Wochenbett signifikant erhöht.

Tabelle 8: Faktor VII (%)

Pat. /Abn.	1 39. -40. SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	165	135	140	125	135	100	76
2	130	118	122	112	115	135	70
3	135	130	110	98	120	140	84
4	115	110	102	100	105	102	92
5	170	155	155	135	102	158	89
6	165	150	155	150	135	102	110
7	150	142	140	140	145	160	92
8	112	105	110	96	94	110	98
9	180	160	175	145	175	120	96
10	140	140	141	135	132	145	80
11	155	165	160	170	145	165	105
12	160	160	160	165	162	122	100
13	150	160	145	132	145	115	82
14	160	160	160	150	145	142	88
15	155	155	165	150	145	160	98
16	130	135	140	120	125	108	89
17	122	138	135	118	118	160	98
18	155	145	155	150	155	140	73
19	145	170	155	135	145	130	89
20	105	102	98	92	110	96	70
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	145.0	141.8	141.2	130.9	132.7	130.3	89.0
s_x	20.70	20.33	22.13	22.86	21.20	23.03	11.31

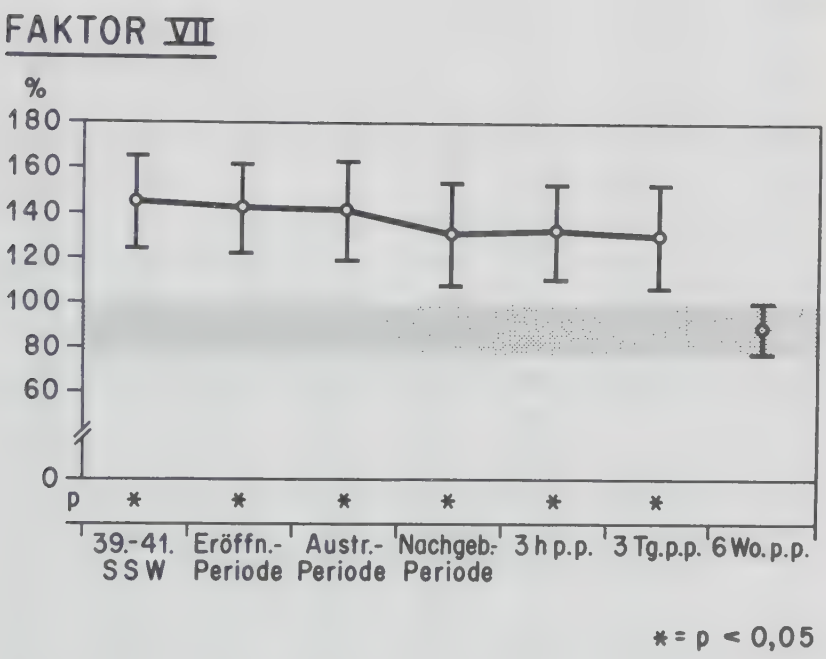


Abb. 11: Verhalten des Faktors VII unter der Geburt

Tabelle 9: Faktor VIII (%)

Pat./Abn.	1 39.-40. SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	105	130	105	94	105	135	50
2	130	180	150	140	160	90	54
3	110	100	130	130	135	135	70
4	135	135	220	260	190	135	74
5	108	98	140	102	130	220	76
6	92	102	120	190	150	130	70
7	94	105	150	102	102	94	40
8	125	165	165	160	170	200	105
9	175	175	170	122	150	180	105
10	155	175	155	185	155	200	92
11	110	110	150	130	150	125	98
12	155	160	155	165	155	115	125
13	140	135	140	155	160	140	80
14	145	190	250	230	190	165	54
15	105	100	210	120	135	105	76
16	110	115	130	200	190	105	52
17	115	115	125	150	160	140	55
18	145	180	190	200	160	155	76
19	155	120	135	110	120	160	98
20	99	107	110	140	150	135	64
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	125.4	134.9	155.0	154.3	150.9	143.2	75.7
s_x	24.0	32.5	37.45	44.92	24.83	35.81	22.36

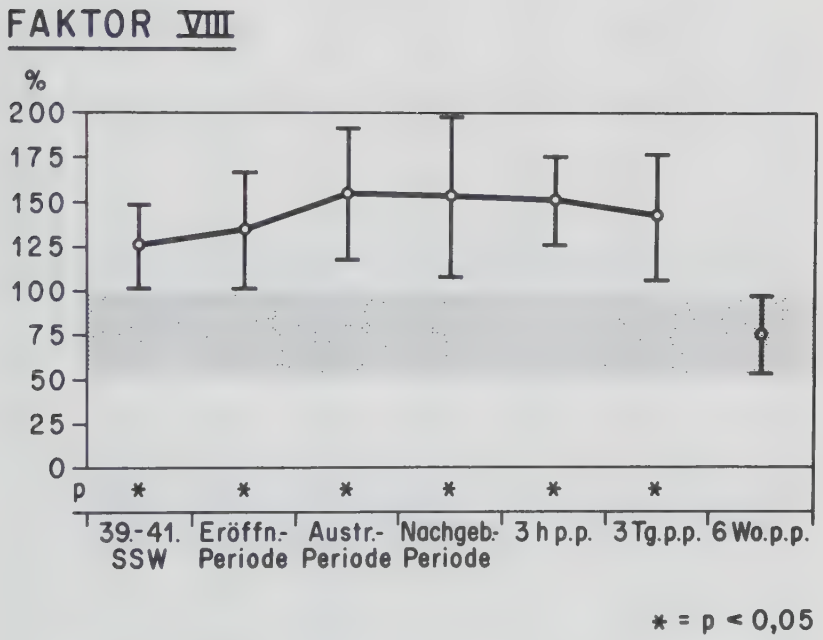


Abb. 12: Verhalten des Faktors VIII unter der Geburt

Tabelle 10: Faktor IX (%)

Pat./Abn.	1 39. -40. SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	160	100	61	50	60	140	110
2	37	53	44	50	96	135	90
3	200	86	180	63	170	135	100
4	105	56	35	41	39	78	30
5	110	125	46	145	310	84	84
6	180	145	160	155	200	190	115
7	300	130	105	155	50	125	50
8	98	130	105	175	230	60	64
9	140	86	135	82	110	150	79
10	105	115	93	130	220	79	102
11	84	51	102	90	56	84	100
12	86	84	105	125	100	70	99
13	115	30	49	84	84	80	78
14	175	100	82	72	230	74	36
15	34	35	80	52	28	53	60
16	94	130	56	70	80	130	82
17	82	74	78	51	90	58	49
18	59	38	125	94	90	94	175
19	62	105	130	62	68	78	86
20	48	80	180	145	185	90	150
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	113.7	87.7	97.6	94.6	124.8	99.4	87.0
s_x	64.41	35.38	44.0	42.95	79.16	36.83	35.42

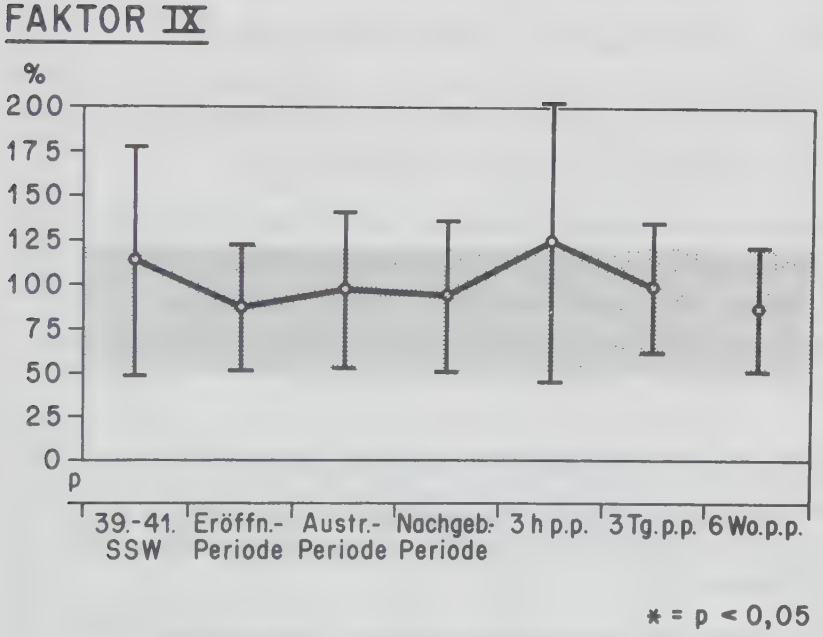


Abb. 13: Verhalten des Faktors IX unter der Geburt

Beim Vergleich der Einzelabnahmen untereinander ergibt sich ein Aktivitätsabfall in der Eröffnungsperiode verglichen mit der 39. bis 41. Schwangerschaftswoche. Unter der Geburt bleibt die Aktivität dieses Gerinnungsfaktors nahezu konstant, steigt aber im frühen Wochenbett leicht an. Bis zum 3. Wochenbettstag nähert sich die Faktor IX - Aktivität wieder dem Normalwert des untersuchten Kollektivs an.

8. Faktor X - Stewart - Prower - Faktor (Abb. 14/Tab. 11)

Die Aktivität dieses Gerinnungsfaktors liegt in allen untersuchten Phasen der Schwangerschaft und der Geburt signifikant über dem Normalbereich des Kollektivs außerhalb der Schwangerschaft.

Vom Ende der Schwangerschaft bis zur Austreibungsperiode bleibt die Aktivität nahezu konstant, in der Nachgeburtsperiode erfolgt auch hier ein leichter, nicht signifikanter Aktivitätsabfall im Vergleich zur Austreibungsperiode. Der Faktor X liegt am 3. Tag nach der Geburt noch deutlich über dem Normalbereich des Kollektivs.

9. Faktor XIII - Fibrinstabilisierender Faktor (Abb. 15/Tab. 12)

Nahezu auf konstantem Niveau liegt die Faktor XIII - Aktivität unterhalb des Normalbereichs des Untersuchungskollektivs außerhalb der Schwangerschaft.

Im Vergleich zum Normalwert des Kollektivs ist die Aktivität des fibrinstabilisierenden Faktors zu allen untersuchten Zeitpunkten signifikant gegenüber dem Normalwert des Kollektivs vermindert.

B. Fibrinolysesystem

1. Fibrinolyseproaktivator (Abb. 16/Tab. 13)

Zum Ende der Schwangerschaft liegt der Fibrinolyse - Proaktivator signifikant unter dem Normalwert des untersuchten Kollektivs. Unter

Tabelle 11: Faktor X (%)

Pat./Abn.	1 39. -40. SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	135	125	115	115	98	86	70
2	150	150	150	170	150	160	68
3	115	140	140	140	135	135	100
4	115	112	115	96	110	94	68
5	195	170	175	160	125	155	95
6	130	135	145	130	135	120	110
7	155	130	150	120	135	135	94
8	150	140	135	138	135	155	155
9	145	150	160	120	130	120	90
10	145	160	147	160	155	125	88
11	140	185	200	170	145	135	125
12	180	170	180	170	165	120	84
13	160	160	160	155	160	130	98
14	170	165	150	130	155	155	98
15	155	165	175	155	130	170	86
16	120	135	130	120	115	105	95
17	130	135	140	145	140	120	90
18	135	135	130	125	150	135	95
19	145	145	150	135	140	155	130
20	96	107	100	98	96	92	60
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	143.3	145.7	147.4	137.6	135.2	130.1	95.0
s_x	23.25	20.19	23.97	22.76	19.18	23.87	22.48

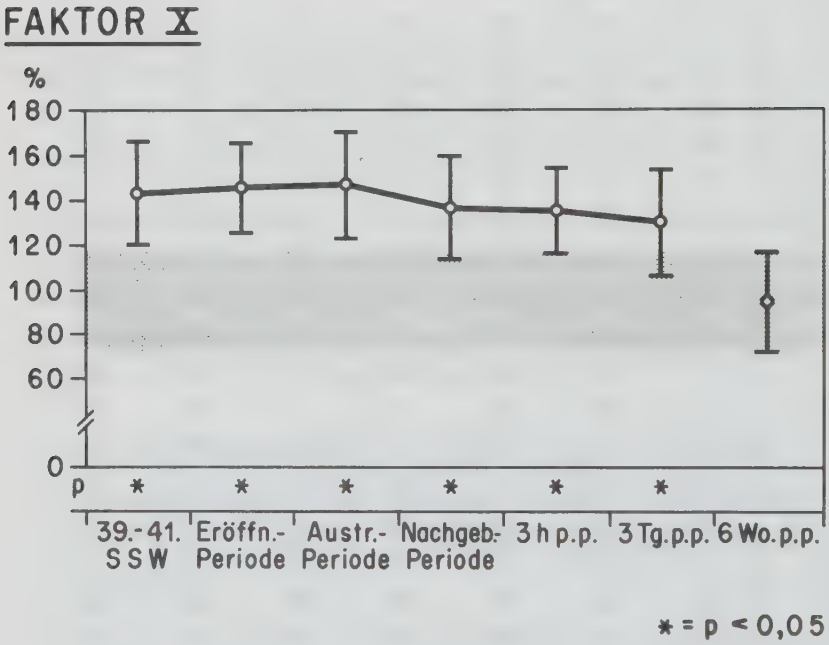


Abb. 14: Verhalten des Faktors X unter der Geburt

Tabelle 12: Faktor XIII nach LAURELL (%)

Pat./Abn.	1 39.-40. SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	59	59	59	59	59	55	64
2	55	56	61	59	56	56	56
3	59	56	64	56	56	55	73
4	98	82	85	91	91	79	123
5	38	43	43	35	40	50	74
6	58	48	53	42	45	58	98
7	45	38	42	38	40	40	53
8	50	50	60	38	45	45	63
9	45	50	50	50	41	41	100
10	53	53	43	64	64	64	104
11	90	90	77	77	64	77	125
12	82	95	70	83	64	70	100
13	61	61	61	50	61	61	85
14	68	53	53	63	68	84	86
15	63	63	63	84	50	63	100
16	54	59	64	64	64	67	78
17	53	53	84	63	63	53	86
18	48	39	54	38	40	48	59
19	71	76	71	66	64	71	108
20	63	63	57	74	67	61	98
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	60.65	59.50	60.70	59.70	57.10	59.85	86.35
s_x	15.16	15.86	12.33	16.98	12.86	12.94	21.09

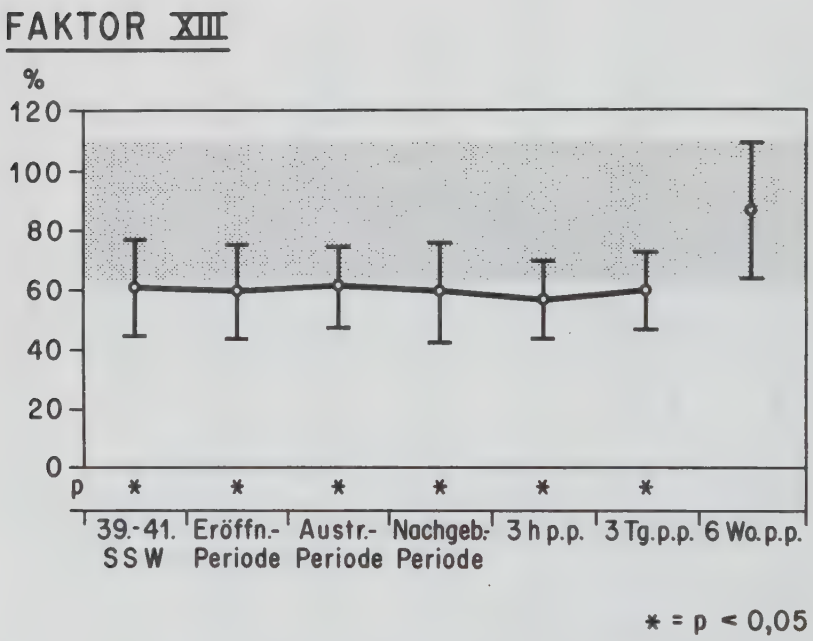


Abb. 15: Verhalten des Faktors XIII unter der Geburt

Tabelle 13: Proaktivator (%)

Pat./Abn.	1 39. -40. SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	70	68	76	80	76	76	110
2	74	76	107	84	81	87	125
3	100	88	86	80	81	68	89
4	58	64	64	58	60	91	110
5	72	80	76	78	86	72	92
6	78	78	74	70	108	81	87
7	76	100	80	78	88	80	87
8	74	80	92	70	79	66	69
9	76	80	80	86	78	74	105
10	74	67	81	66	92	108	100
11	78	74	64	70	78	76	82
12	70	74	67	67	78	78	92
13	72	105	96	90	80	80	79
14	80	78	76	76	68	70	88
15	86	80	68	66	68	69	76
16	80	70	68	76	70	103	92
17	67	72	92	76	84	78	90
18	80	110	89	76	65	73	65
19	84	84	80	74	78	84	92
20	100	110	105	119	123	125	110
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	78.00	81.90	81.05	77.00	81.05	81.95	92.00
s_x	11.21	13.88	12.66	12.45	14.36	14.87	14.79

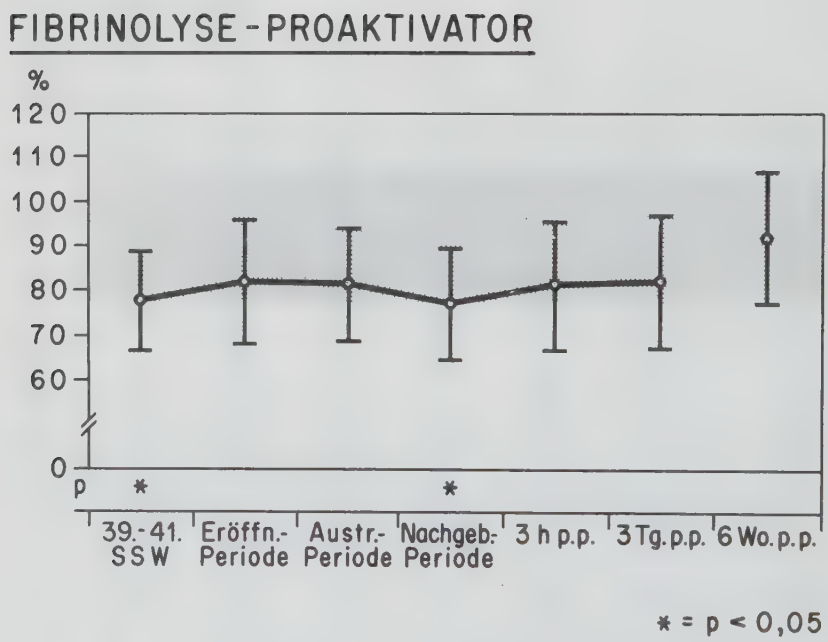


Abb. 16: Verhalten des Proaktivators unter der Geburt

der Geburt steigt die Aktivität des Proaktivators leicht an, in der Nachgeburtsperiode findet sich ein leichter Aktivitätsabfall mit einem nachfolgenden geringgradigen Anstieg bis zum 3. Wochenbettstag.

Im Vergleich zum Normalwert des Kollektivs ist nur die Aktivitätsverminderung am Ende der Schwangerschaft und unmittelbar nach Ausstoßung der Plazenta zu sichern.

2. Plasminogen (Abb. 17/Tab. 14)

Im Gegensatz zum Verhalten des Proaktivators liegt der Plasminogenspiegel am Ende der Schwangerschaft signifikant über dem Normalbereich des untersuchten Kollektivs. In der Austreibungsperiode steigt der Plasminogenspiegel geringfügig weiter an. Nach Ausstoßung der Plazenta und 3 Stunden nach der Geburt ist ein Absinken in den oberen Normbereich nachweisbar. Im Vergleich dazu liegt der Plasminogenspiegel am 3. Wochenbettstag signifikant höher.

Im Vergleich zum Normalwert des Kollektivs außerhalb der Schwangerschaft ist der Plasminogenspiegel in der 39. - 41. Schwangerschaftswoche, in der Austreibungsperiode und am 3. Wochenbettstag signifikant erhöht.

Tabelle 14: Plasminogen (mg/100 ml)

Pat./Abn.	1 39.-40. SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	15.4	14.8	14.8	14.1	14.1	16.9	15.4
2	16.2	16.2	17.6	15.4	14.8	17.6	14.1
3	13.5	11.6	11.6	9.8	9.8	14.8	11.0
4	16.2	16.2	16.9	16.2	16.9	16.9	12.2
5	14.1	12.5	13.5	11.9	12.2	14.1	12.7
6	15.4	14.1	14.1	14.8	13.5	15.4	14.1
7	10.4	11.0	13.5	10.4	11.0	12.9	9.8
8	15.4	16.9	15.4	13.5	13.5	22.8	15.4
9	15.4	14.8	15.4	13.5	14.1	16.9	11.0
10	19.0	16.2	15.4	16.2	15.4	15.4	10.4
11	15.4	15.4	19.7	16.2	13.5	15.4	11.6
12	16.2	16.2	16.2	17.6	15.4	12.2	11.0
13	17.6	15.4	16.2	16.2	15.4	16.9	12.2
14	18.4	16.2	17.6	17.6	16.2	14.1	11.6
15	12.2	16.9	18.4	18.4	15.4	17.6	14.8
16	14.1	15.4	16.2	14.8	15.4	16.9	12.9
17	14.1	12.2	13.5	11.6	11.0	14.8	11.6
18	13.5	11.6	11.6	13.5	13.5	13.5	18.4
19	14.1	16.9	12.9	12.9	12.2	12.9	12.5
20	17.6	16.2	20.6	17.6	18.4	18.4	11.6
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	15.21	14.84	15.57	14.61	14.09	15.82	12.72
s_x	2.08	1.97	2.47	2.47	2.13	2.42	2.09

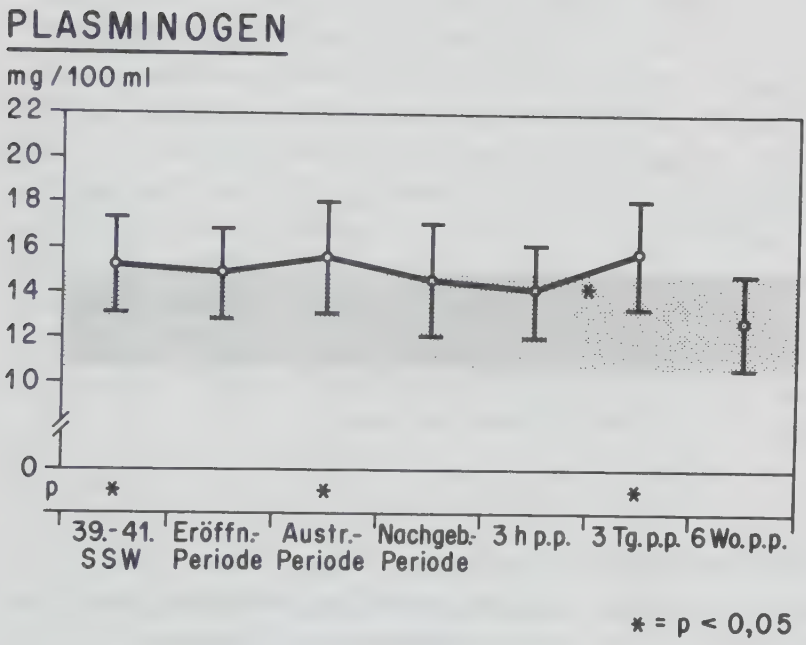


Abb. 17: Verhalten von Plasminogen unter der Geburt

3. Papierfibrinolyse n. GOOSSENS (Tab. 15)

Die gesamtfibrinolytische Aktivität des Plasmas lag in dem untersuchten Kollektiv am Ende der Schwangerschaft bei 18 Probandinnen meist deutlich unter dem Normwert der Methode. In der Eröffnungs- und in der Austreibungsperiode wurden bei jeweils 15 der 20 untersuchten Frauen verminderte Aktivitäten gefunden. Unmittelbar nach Ausstoßung der Plazenta war die gesamtfibrinolytische Aktivität in 5 untersuchten Plasmen erhöht, in 2 Fällen normal und in den übrigen 13 weiterhin vermindert. 3 Stunden nach der Geburt wurden achtmal erhöhte, dreimal normale und neunmal verminderte Aktivitäten gemessen. Am 3. Tag nach der Geburt lag die gesamtfibrinolytische Aktivität bei 7 Probandinnen im Normbereich, in 3 Fällen über und in den 10 übrigen Fällen unterhalb des Normbereichs. 6 Wochen nach der Geburt wurden bei 13 Frauen normale und bei 4 Frauen gering erhöhte Aktivitäten gefunden. Bei 3 Frauen lag auch zu diesem Zeitpunkt eine verminderte Aktivität vor.
Eine statistische Untersuchung erfolgte nicht, da in den Einzelwerten sehr große Schwankungen gemessen wurden.

4. Euglobulin-Lysezeit (Tab. 16)

Zur Bestätigung der mit der Papierfibrinolyse bestimmten gesamtfibrinolytischen Aktivität wurde die Euglobulinlysezeit gemessen.

Hier fand sich am Ende der Schwangerschaft nur bei einer der untersuchten Frauen eine normale Lysezeit, während sie bei allen anderen deutlich verlängert war. Unter der Geburt waren die Lysezeiten in der Eröffnungsperiode in allen Fällen und in der Austreibungsperiode in 18 der 20 untersuchten Plasmen über die Norm verlängert. Ähnlich war unmittelbar nach Ausstoßung der Plazenta siebzehnmal eine verminderte gesamtfibrinolytische Aktivität nachweisbar.

Tabelle 15: Papierfibrinolyse nach GOOSSENS (36) (%)

Pat./Abn.	1 39.-30. SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	-35.8	+25.1	-72.7	+24.3	-93.4	-35.6	+14.0
2	-60.0	-72.1	-88.4	-60.7	-53.8	+21.1	+ 9.3
3	-44.8	-75.4	-13.5	-61.5	-44.8	-12.1	-10.9
4	-44.1	-49.0	-64.8	-43.3	+ 1.5	-46.7	- 9.8
5	-29.3	-32.6	-40.3	-32.6	-26.4	- 8.7	- 2.7
6	-41.0	-59.0	+38.3	+14.6	-12.4	- 6.3	-41.6
7	+24.9	+27.5	+31.8	-24.5	-47.2	+ 0.2	-19.5
8	-54.1	- 3.3	-39.1	- 7.1	-22.5	- 6.7	+14.4
9	-31.2	-44.9	-44.3	-39.3	+12.9	- 6.0	+ 5.0
10	-68.5	-67.3	-58.4	-77.4	-30.5	-66.5	- 0.2
11	-44.9	-55.3	-65.5	-61.7	+12.9	- 4.0	-96.2
12	-81.7	-59.6	-27.2	+33.8	+ 3.0	-40.0	- 7.6
13	-35.3	- 6.9	+ 5.7	+33.8	+20.1	+28.7	+ 4.8
14	-17.0	-13.5	-22.7	-32.6	+28.5	-32.6	+ 2.0
15	-21.0	-28.3	-33.0	-27.2	+26.4	-30.5	- 8.7
16	-31.2	-41.8	-70.8	-43.4	+45.9	-38.9	+ 2.1
17	-49.6	-45.5	+21.3	+36.0	+17.9	-49.1	+ 7.1
18	-14.4	-39.0	-33.2	-23.7	-21.7	+13.9	+22.2
19	- 5.1	+ 3.6	+ 0.5	- 1.3	+ 6.6	+ 0.9	+14.0
20	-13.8	-12.4	-16.0	-13.1	+14.9	-17.3	+ 4.9

Tabelle 16: Euglobulin-Lysezeit (min)

Pat./Abn.	1	2	3	4	5	6	7
1				>6 h			
2			>6 h			30	150
3				>6 h			
4			>6 h		180	>6 h	180
5				>6 h			
6		>6 h	150	150	120	120	>6 h
7			>6 h			255	135
8	165	>6 h	75	90	90	>6 h	30
9		>6 h			225	>6 h	240
10		>6 h			120	>6 h	150
11		>6 h			75	>6 h	
12		>6 h			270	>6 h	195
13		>6 h		165	165	>6 h	75
14		>6 h			165	>6 h	180
15		>6 h			120	>6 h	
16				>6 h			
17			>6 h				90
18		>6 h			120	180	180
19			>6 h				240
20		>6 h			105	150	180

3 Stunden nach der Geburt lag die Euglobulin-Lysezeit dann bei 9 Frauen im Normbereich und war in 3 Fällen unter dem 2-Stunden-Wert gemessen. 3 Tage nach der Geburt war die Euglobulin-Lysezeit wieder bei 15 Probandinnen über die Norm verlängert und lag auch 6 Wochen nach der Geburt noch oberhalb des Normbereichs der Methode.

Eine statistische Auswertung dieser Ergebnisse war nicht möglich, da in der überwiegenden Zahl aller Testansätze Lysezeiten oberhalb von 5 Stunden gemessen wurden.

5. Fibrin - Fibrinogenspaltprodukte (Abb. 18/Tab. 17)

Die mit der radialen Immundiffusion als Fibrinogenäquivalente bestimmten Fibrin - Fibrinogen - Derivate sind vom Ende der Schwangerschaft bis zum 3. Wochenbettstag signifikant über den Normalwert des Kollektivs vermehrt. Dabei erfolgt vom erhöhten Niveau zum Ende der Schwangerschaft ein weiterer Anstieg der Serumspiegel bis zur Austreibungsperiode. Post partum fällt der Spaltproduktspiegel in den ersten Stunden langsam, dann bis zum 3. Wochenbettstag deutlich wieder ab.

Zur Hemmung einer evtl. in vitro noch andauernden Plasminwirkung wurde jeweils eine zweite Serummenge mit 20 Einheiten Trasylol^{R}/0,2 ml Blut versetzt. In der radialen Immundiffusion war die Menge an Fibrinogenäquivalenten dabei unverändert.

6. Staphylokokken - Clumping - Test (Abb. 19/Tab. 18)

Der Nachweis der höhermolekularen Spaltprodukte X, Y und D (45, 110) mit dem Staphylokokken - Clumping - Test bestätigt die Vermehrung der Fibrin - Fibrinogen - Derivate. Allerdings finden sich hier die höchsten Serumspiegel 3 Stunden post partum. Ebenfalls findet sich bis zum 3. Tag nach der Geburt ein deutlicher Abfall der noch Staphylokokken verklumpenden Plasmaverdünnung als Ausdruck einer Verminderung der Spaltproduktspiegel.

Tabelle 17: Fibrin-Fibrinogenspaltprodukte im Serum (immunologisch, mg/100 ml)

Pat./ Abn.	1 39.-40. SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	7.5	10.0	8.8	10.0	5.0	8.8	ø
2	13.3	14.5	15.8	18.5	17.0	6.3	ø
3	14.5	12.0	15.8	15.8	15.8	6.3	ø
4	5.0	5.0	17.0	7.5	32.3	6.3	ø
5	6.3	7.5	10.0	10.0	12.0	4.5	ø
6	7.5	7.5	4.5	4.5	4.5	12.0	ø
7	2.0	0.5	4.5	7.0	0.5	2.0	0.5
8	4.5	4.5	2.0	2.0	7.0	9.0	0.5
9	17.5	15.0	15.0	17.5	17.5	7.0	ø
10	10.0	12.0	9.0	12.0	2.0	7.0	ø
11	12.0	7.0	12.0	7.0	24.0	9.0	ø
12	9.0	9.0	9.0	7.0	7.0	9.0	ø
13	12.0	9.0	12.0	4.5	9.0	9.0	ø
14	15.0	12.0	9.0	9.0	7.0	2.0	ø
15	5.0	10.0	14.5	3.5	5.0	ø	ø
16	7.0	3.5	10.0	7.5	10.0	5.0	ø
17	4.5	12.0	7.5	10.0	5.0	5.0	ø
18	14.5	17.0	17.0	12.0	ø	ø	ø
19	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø
20	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	8.36	8.4	9.71	8.27	9.03	5.91	--
s_x	5.12	4.98	5.39	5.22	8.60	4.18	

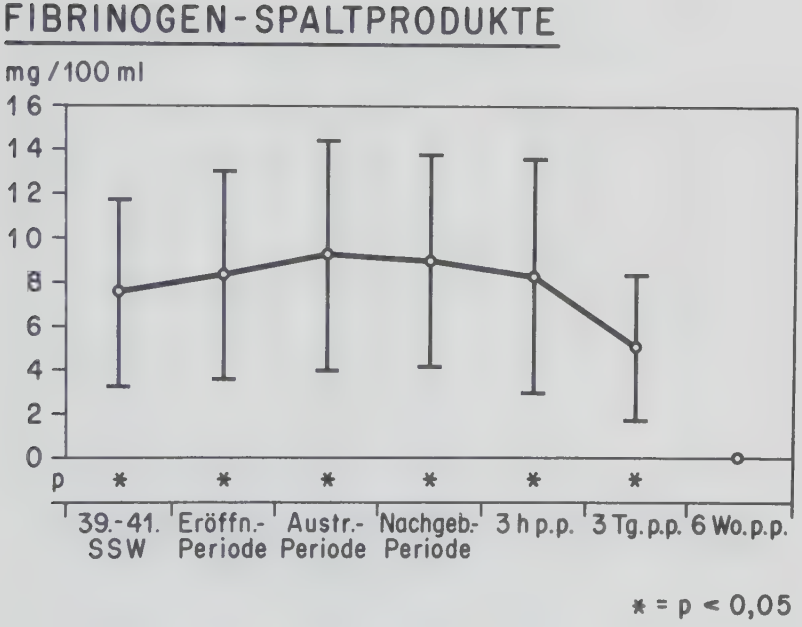


Abb. 18: Verhalten der Fibrin-Fibrinogenspaltprodukte unter der Geburt

Tabelle 18: Staphylokokken - Clumping - Test (µg/ml)

Pat./ Abn.	1 39.-40.SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	0.00	57.12	28.56	14.28	14.28	14.28	0.00
2	28.56	7.14	14.28	57.12	57.12	14.28	0.00
3	7.14	14.28	7.14	14.28	14.28	7.14	0.00
4	14.28	14.28	7.14	7.14	28.56	14.28	0.00
5	28.56	57.12	57.12	57.12	28.56	28.56	1.84
6	14.28	14.28	14.28	14.28	14.28	14.28	0.00
7	28.56	14.28	28.56	14.28	28.56	28.56	0.00
8	7.14	14.28	7.14	14.28	14.28	14.28	0.00
9	28.56	14.28	28.56	28.56	57.12	14.28	0.00
10	25.00	50.00	21.80	12.50	25.00	25.00	0.00
11	12.50	12.50	12.50	12.50	25.00	6.25	0.00
12	50.00	25.00	12.50	25.00	12.50	12.50	6.25
13	7.14	7.14	14.28	14.28	14.28	7.14	0.00
14	14.28	7.14	57.12	14.28	57.12	14.28	0.00
15	0.00	14.28	7.14	28.56	28.56	14.28	0.00
16	28.56	28.56	14.28	7.14	28.56	14.28	1.84
17	28.56	28.56	28.56	57.12	28.56	28.56	0.00
18	12.50	25.00	25.00	25.00	25.00	12.50	12.50
19	6.25	6.25	25.00	25.00	25.00	12.50	1.84
20	50.00	6.25	25.00	12.50	25.00	12.50	12.50
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	19.59	20.89	21.80	22.76	27.58	15.17	1.84
s_x	14.43	16.22	14.45	16.11	14.08	7.08	3.93

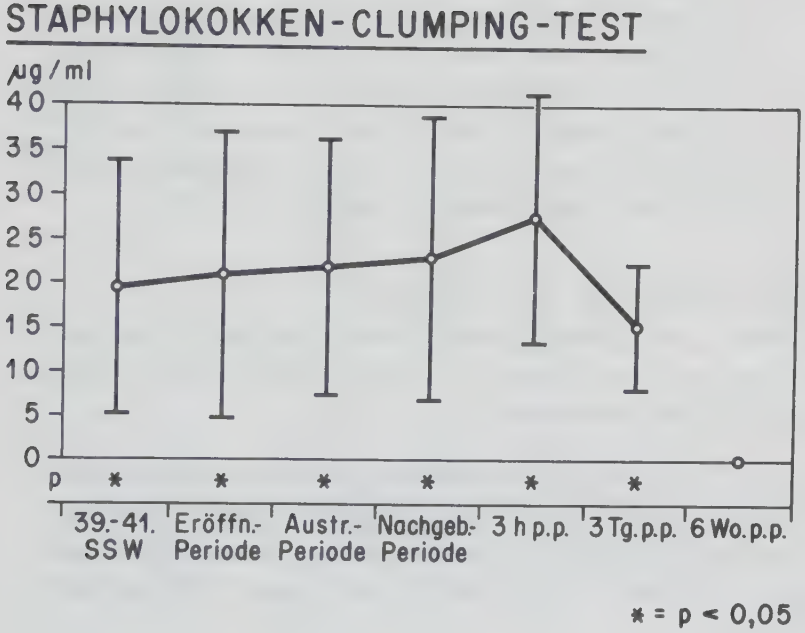


Abb. 19: Verhalten des Staphylokokken-Clumping-Tests unter der Geburt

C. Inhibitoren der Blutgerinnung und der Fibrinolyse

1. Antithrombin III (Abb. 20/Tab. 19)

Dieser Thrombininhibitor liegt vom Ende der Schwangerschaft bis 3 Stunden nach der Geburt unter dem Normalwert des Kollektivs. Er liegt dabei vom Ende der Schwangerschaft bis zur Austreibungsperiode nahezu konstant geringgradig unterhalb des Normalbereichs. In den ersten Stunden nach der Geburt erfolgt ein Aktivitätsabfall. Im Vergleich dazu steigt die Antithrombin III - Aktivität bis zum 3. Wochenbettstag signifikant auf den Normalwert des Kollektivs an. Im Vergleich zum Normalwert des Kollektivs sind nur die verminderten Aktivitäten in der 39. - 41. Schwangerschaftswoche, in der Nachgeburtsperiode und 3 Stunden nach der Geburt statistisch signifikant.

2. Plasma - Thrombinzeit (Abb. 21/Tab. 20)

Die heparinempfindliche Thrombin-Gerinnungszeit zeigt im Vergleich zum Normalwert des Kollektivs zu keinem der untersuchten Zeitpunkte eine signifikante Veränderung.

Unter der Geburt erfolgt in der Austreibungsperiode eine leichte Verkürzung der Thrombinzeit, post partum ergibt sich eine Tendenz zur Verlängerung. Bei teilweise größeren interindividuellen Schwankungen finden sich die längsten Thrombin-Gerinnungszeiten am 3. Tag nach der Geburt.

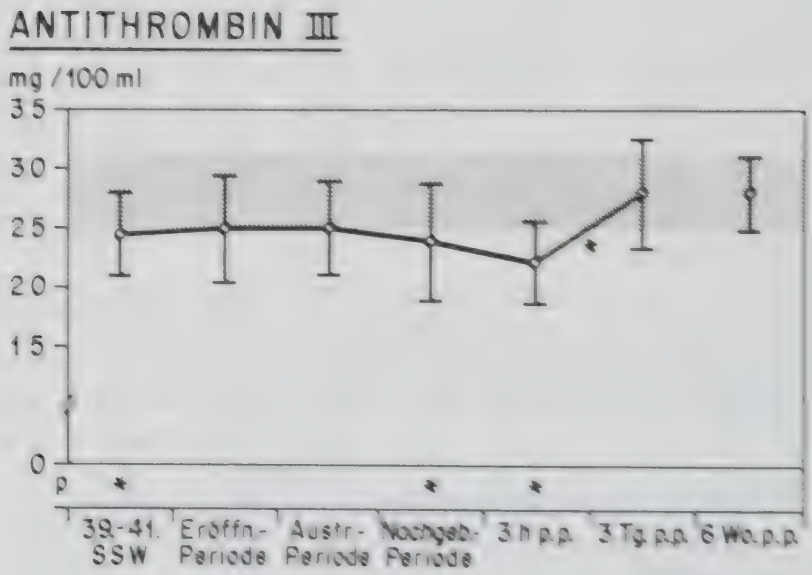
3. Reptilasezeit (Abb. 22/Tab. 21)

Die Reptilase-Gerinnungszeiten sind zu allen untersuchten Zeitpunkten über den Normalbereich des Kollektivs verlängert oder im oberen Grenzbereich gelegen.

Entsprechend den Veränderungen der Thrombin-Gerinnungszeit im Verlauf der Geburt und des Wochenbetts erfolgt auch hier in der Aus-

Tabelle 19: Antithrombin III (mg/100 ml)

Pat. / Abn.	1 39.-40.SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	26.8	33.0	33.0	29.8	28.4	34.6	34.6
2	22.6	29.8	24.0	24.0	24.0	21.0	29.6
3	18.4	21.0	18.4	15.8	25.8	25.4	24.0
4	24.0	26.8	28.4	25.4	24.0	31.4	31.2
5	19.8	17.8	18.4	15.8	16.5	24.0	28.0
6	26.1	24.0	24.0	24.0	22.6	22.6	28.4
7	25.4	24.0	24.0	21.0	21.0	28.4	26.8
8	26.8	29.8	25.4	21.0	19.8	36.2	24.0
9	29.8	24.0	24.0	21.0	22.6	31.4	28.4
10	29.8	28.4	24.0	31.4	26.8	33.0	28.0
11	25.4	25.4	25.0	28.7	24.0	33.0	26.6
12	25.4	28.4	29.8	28.4	25.4	28.4	26.6
13	24.0	25.4	26.8	22.6	24.0	26.8	28.0
14	28.4	25.4	25.4	25.4	25.4	28.4	28.0
15	28.4	28.0	28.4	29.6	23.6	29.6	36.2
16	21.0	24.0	29.6	24.0	24.0	28.4	28.0
17	22.6	19.8	25.4	19.8	19.8	29.8	26.6
18	20.6	18.0	21.0	20.6	20.6	25.2	22.2
19	23.6	29.6	19.4	31.2	18.0	23.6	28.0
20	17.6	16.2	29.6	17.6	18.4	18.4	28.0
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	24.3	24.9	25.0	23.9	22.2	28.0	28.1
s_x	3.57	4.54	4.07	4.87	3.40	4.66	3.22



* = $p < 0,05$

Abb. 20 Verhalten von Antithrombin III unter der Geburt

Tabelle 20: Thermizzeit (sec)

Pat. / Anz.	1 19.-40.SEW	2 EP	3 AP	4 NCP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wopp
1	12.70	13.00	13.00	22.30	16.20	16.90	11.40
2	14.80	21.00	21.30	21.20	20.80	16.30	16.20
3	22.30	12.20	12.60	13.20	17.90	18.50	18.40
4	13.80	12.30	12.60	17.80	16.40	16.20	17.20
5	14.20	13.60	17.50	13.80	16.50	20.30	18.50
6	17.10	12.30	13.20	12.60	17.00	23.70	20.50
7	12.60	12.30	12.60	17.80	16.90	17.20	16.20
8	13.60	17.80	13.60	12.20	17.10	18.10	17.40
9	16.10	13.50	13.60	22.30	16.10	16.20	13.30
10	17.80	12.60	17.80	17.80	17.00	18.60	17.10
11	17.20	12.20	17.60	17.10	21.50	22.10	18.60
12	20.10	20.40	16.10	16.50	18.80	19.20	18.00
13	12.60	21.00	17.50	16.60	16.40	18.50	13.10
14	13.00	21.60	13.60	21.10	22.80	13.10	20.60
15	20.80	17.40	12.80	16.80	18.60	21.20	18.30
16	13.80	12.20	13.10	12.20	13.10	15.30	18.50
17	17.40	13.20	13.10	13.20	13.60	17.60	17.30
18	12.60	12.60	12.80	13.10	13.80	20.60	13.60
19	13.80	13.20	13.20	13.60	20.20	22.20	18.50
20	13.60	21.20	21.30	13.50	13.80	20.10	18.20
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	15.70	15.84	11.80	15.60	16.50	19.02	16.53
$s_{\bar{x}}$	0.53	1.12	1.21	0.21	0.36	0.10	0.11

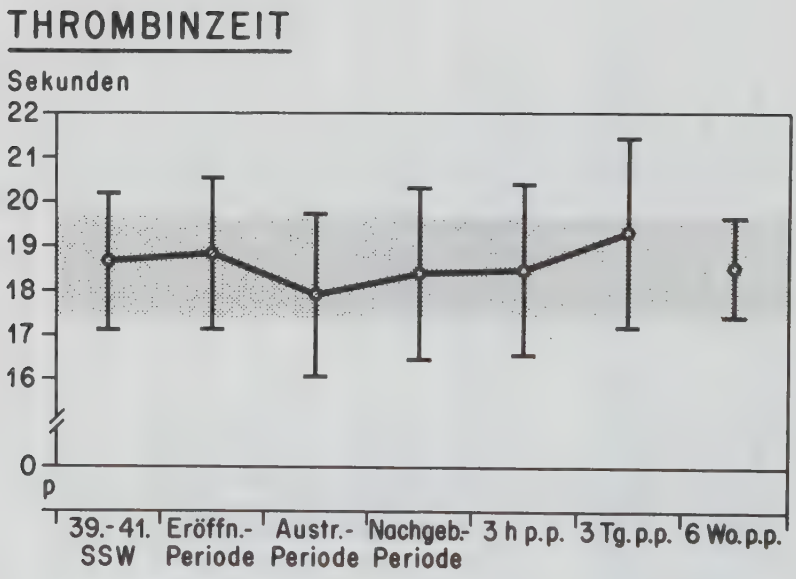


Abb. 21: Verhalten der Thrombinzeit unter der Geburt

Tabelle 21: Reptilasezeit (sec)

Pat./ Abn.	1 39.-40.SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	19.90	21.30	21.10	21.50	21.90	23.00	17.80
2	19.50	24.30	24.00	26.20	25.40	21.80	17.70
3	24.50	24.30	23.90	24.90	25.50	26.00	21.20
4	20.10	20.30	17.70	18.00	21.00	20.60	18.90
5	19.70	22.70	20.00	22.40	22.40	21.90	18.20
6	22.50	22.10	21.60	21.10	20.70	22.50	19.20
7	15.90	16.60	15.60	15.90	16.70	18.80	14.60
8	18.50	18.70	16.90	19.90	19.50	19.60	16.00
9	19.60	19.90	19.00	26.20	19.60	21.20	18.40
10	22.70	27.50	20.20	27.30	16.90	19.60	19.70
11	19.30	28.20	18.80	25.20	19.10	20.20	17.70
12	19.30	17.70	17.70	18.10	19.20	25.20	19.10
13	19.40	16.40	16.80	16.80	15.70	16.70	21.20
14	15.70	16.70	17.10	16.80	18.10	19.80	19.10
15	21.40	20.80	26.70	20.20	20.50	21.60	16.70
16	21.90	22.00	23.30	21.20	21.00	23.00	18.20
17	21.40	21.10	19.70	22.00	21.00	25.00	18.00
18	23.90	24.20	21.40	21.40	23.50	22.90	16.90
19	17.60	19.60	19.60	19.80	22.00	23.60	18.20
20	22.50	21.30	21.90	20.90	21.30	22.80	16.80
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	20.26	21.28	20.15	20.79	20.55	21.79	18.18
s_x	2.37	3.31	2.87	3.12	2.60	2.31	1.59

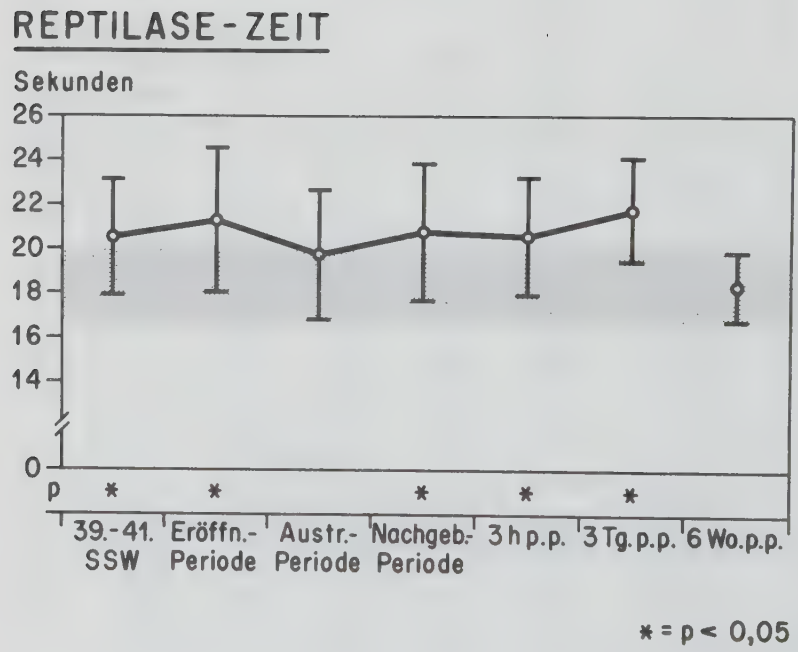


Abb. 22: Verhalten der Reptilasezeit unter der Geburt

treibungsperiode eine leichte Verkürzung und post partum eine Verlängerung auf ein Maximum am 3. Wochenbettstag. Die Verlängerung der Reptilase-Gerinnungszeit ist - ausgenommen in der Austreibungsperiode - im Vergleich zum Normalwert des Kollektivs außerhalb der Schwangerschaft statistisch signifikant.

4. Alpha$_2$-Makroglobulin (Abb. 23/Tab. 22)

Dieses auch als Antithrombin wirkende Sofort-Antiplasmin liegt am Ende der Schwangerschaft im oberen Normbereich des Untersuchungskollektivs. Unter der Geburt erfolgt ein geringer Aktivitätsanstieg auf ein Maximum in der Austreibungsperiode. Unmittelbar nach der Geburt fällt die alpha$_2$-Makroglobulinaktivität langsam wieder ab. Am 3. Tag nach der Geburt ist der Normalwert des Kollektivs nahezu wieder erreicht.

Im Vergleich zum Normalwert des Kollektivs ist lediglich die Aktivitätsvermehrung in der Austreibungsperiode statistisch zu sichern.

5. Alpha$_1$-Antitrypsin (Abb. 24/Tab. 23)

Die Aktivität dieses Progressiv-Antiplasmins ist zu allen untersuchten Zeitpunkten signifikant über den Normbereich des Kollektivs erhöht.

Von dem erhöhten Aktivitätsniveau am Ende der Schwangerschaft aus erfolgt unter der Geburt ein geringer weiterer Aktivitätsanstieg. Nach der Geburt fällt der alpha$_1$-Antitrypsinspiegel nur geringfügig ab und liegt auch am 3. Wochenbettstag noch deutlich über dem Normalbereich des Untersuchungskollektivs.

Tabelle 22: Alpha$_2$-Makroglobulin (mg/100 ml)

Pat. / Abn.	1 39.-40. SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	368	342	382	342	342	304	294
2	368	382	410	382	342	316	268
3	382	368	398	368	356	342	356
4	316	342	342	466	466	382	330
5	438	438	452	382	410	410	330
6	228	212	222	234	222	234	298
7	410	382	452	398	398	398	400
8	304	256	256	234	234	294	298
9	304	316	294	268	244	256	252
10	410	424	385	424	424	466	342
11	410	526	606	574	574	542	410
12	324	298	324	298	312	312	256
13	400	414	428	428	414	388	368
14	400	400	400	428	442	400	342
15	360	400	472	400	348	280	368
16	386	336	348	324	349	348	328
17	360	374	360	348	324	298	294
18	324	286	298	276	312	294	356
19	342	368	382	424	294	234	332
20	410	424	480	466	424	316	374
n	20	20	20	20	20	20	20
$\bar{x}$	362.2	365.6	384.7	374.8	362.5	340.0	329.8
s_x	50.80	72.08	89.42	87.61	87.54	82.41	44.61

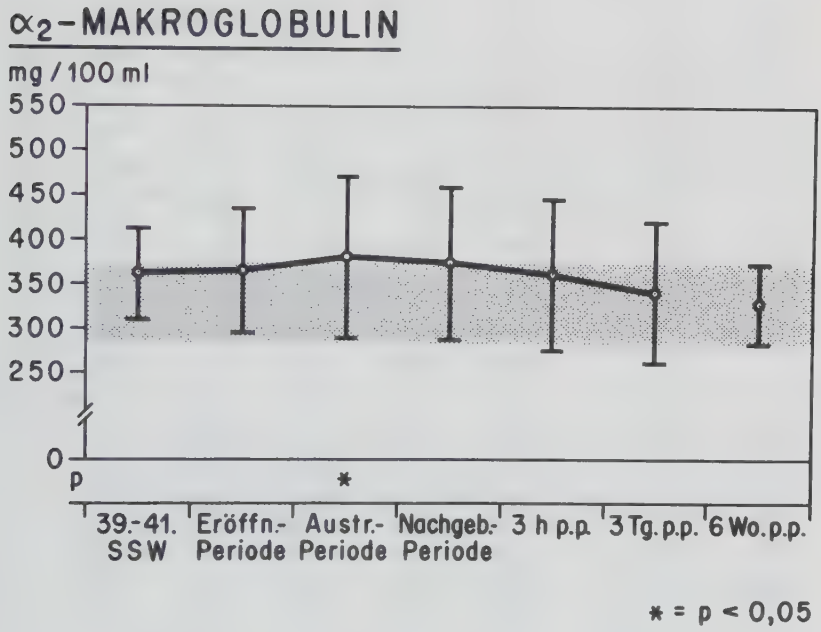


Abb. 23: Verhalten von alpha$_2$-Makroglobulin unter der Geburt

Tabelle 23: Alpha$_1$-Antitrypsin (mg/100 ml)

Pat./ Abn.	1 39.-40. SSW	2 EP	3 AP	4 NGP	5 3h pp	6 3 Tg pp	7 6 Wo pp
1	557.5	362.5	377.5	362.5	350	385	330
2	665	767	767	657	592.5	547.5	475
3	557.5	592.5	637.5	620	543	557.5	525
4	475	500	575	557.5	532.5	415	215
5	675	657.5	675	767.5	647.5	647.5	309
6	460	452.5	475	510	415	610	225
7	575	557.5	647.5	582.5	575	700	275
8	300	330	370	330	357.5	430	250
9	610	647.5	610	610	592.5	592.5	262.5
10	575	525	580	510	557.5	557.5	287.5
11	510	540	610	665	492.5	610	202.5
12	592.5	575	557.5	525	575	540	287.5
13	592.5	592.5	592.5	575	525	460	275
14	525	557.5	557.5	525	525	557.5	287.5
15	557.5	510	647.5	627.5	592.5	575	315
16	475	492.5	575	510	540	475	309
17	557.5	575	575	540	592.5	647.5	237.5
18	460	492.5	510	510	540	492.5	400
19	540	592.5	610	647.5	665	525	309
20	607.5	607.5	647.5	627.5	647.5	647.5	405
$\bar{x}$	543.4	546.4	579.9	563.5	542.9	548.6	309.1
s_x	83.43	98.0	93.46	100.57	85.87	85.35	83.94

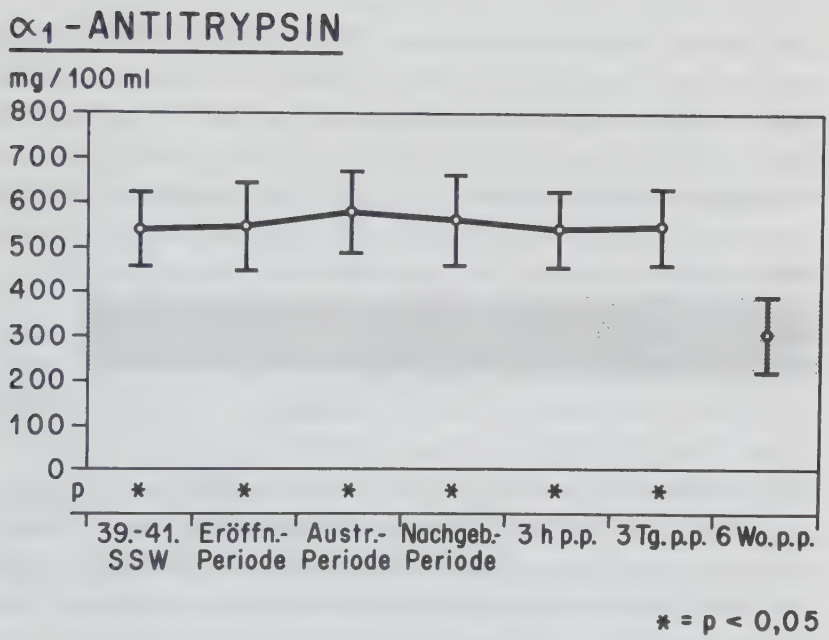


Abb. 24: Verhalten von alpha$_1$-Antitrypsin unter der Geburt

DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Analyse der Untersuchungsergebnisse für die einzelnen Parameter der Blutgerinnung und Fibrinolyse sowie für das Thrombelastogramm ermöglicht im Vergleich mit den dazu in der Literatur mitgeteilten Befunden folgende Interpretation des Gesamtgeschehens:

Zum Ende der Schwangerschaft war der Fibrinogenspiegel in Übereinstimmung mit der überwiegenden Mehrzahl der in der Literatur mitgeteilten Befunde signifikant erhöht (8, 13, 25, 34, 48, 51, 73, 77, 81, 87, 89, 95, 106, 112, 123). Unter der Geburt stieg der Fibrinogengehalt im Plasma in dem untersuchten Kollektiv weiter an, unmittelbar nach Geburt der Plazenta kam es dann zu einem leichten Abfall, dem im frühen Wochenbett ein erneuter geringgradiger Anstieg über die intrapartalen Werte hinaus folgte.

Dieses Verhalten des Fibrinogenspiegels unter der Geburt und im Wochenbett wird von mehreren Autoren bestätigt (17, 48, 81, 83, 123). WÜST et al. beobachteten ebenfalls einen Fibrinogenabfall innerhalb von 20 Minuten nach Geburt der Plazenta, den sie allerdings nur bei einer durch Kontraktionsmittel unbeeinflußten Nachgeburtsperiode sichern konnten, während bei medikamentös geleiteter Geburt keine Veränderungen nachzuweisen waren (123). Der durchschnittliche Fibrinogenabfall in dem eigenen Kollektiv von Frauen, die post partum alle eine Syntocinoninfusion erhielten, lag bei 25 mg%, während in der Literatur ein Absinken bis zu 100 mg% beschrieben ist (17, 48, 83, 123).

Unterschiede in den Befunden über den Zeitpunkt des postpartalen Fibrinogenabfalls (81) sind am ehesten auf unterschiedliche Abnahmezeiten der Blutproben in Beziehung zur Geburt der Plazenta zurückzuführen. Darüberhinaus dürften Unterschiede in den Ergebnissen auf die Verwendung verschiedenartiger Untersuchungsmethoden zurückzuführen sein.

Als Ursache für den postpartalen Abfall des Fibrinogenspiegels werden verschiedene Mechanismen diskutiert. Einige Autoren stellen den geburtsbeding-

ten Blutverlust sowie die Einschwemmung von Gewebsthrombokinase aus der Plazenta mit verstärkter Fibrinbildung in den Vordergrund (95, 98, 123). NIESERT dagegen postuliert, daß der postpartale Fibrinogenabfall maßgeblich durch die Aktivierung des fibrinolytischen Potentials verursacht ist (81).

Die weitere Aufgliederung der Einzelfaktoren des Gerinnungssystems ergab für den Faktor II zum Ende der Schwangerschaft ein signifikant erhöhtes Aktivitätsniveau in Übereinstimmung mit den meisten Angaben in der Literatur (2, 7, 27, 48, 50, 55, 72, 78, 112, 120). Dieses erhöhte Aktivitätsniveau blieb bis zur Austreibungsperiode erhalten, in der Nachgeburtsperiode kam es unmittelbar und 3 Stunden nach der Geburt zu einem Faktor II-Abfall in den oberen Normbereich, am 3. Wochenbettstag erfolgte ein erneuter Anstieg über den Normbereich. In der Literatur werden übereinstimmende Befunde für eine erhöhte Aktivität intra partum (24, 123) sowie für einen geringen postpartalen Aktivitätsabfall mitgeteilt (23, 48, 83, 84, 98, 123). MAMMEN deutet diesen Abfall des Prothrombinspiegels als Ausdruck eines Faktor II - Verbrauchs infolge einer Thromboplastineinschwemmung aus der Plazenta (73).

Der Faktor V lag in dem eigenen Kollektiv zum Ende der Schwangerschaft im unteren Normbereich. Unter der Geburt erfolgte ein signifikanter Aktivitätsanstieg geringfügig über die Normgrenze hinaus, unmittelbar nach der Geburt der Plazenta sank der Faktor V-Spiegel wieder leicht ab. Die höchsten Aktivitäten ergaben sich am 3. Wochenbettstag. Zu keinem untersuchten Zeitpunkt war die Faktor V-Aktivität signifikant gegenüber dem Normwert des Kollektivs verändert. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen beschrieben die meisten Autoren keine signifikanten Veränderungen dieses Gerinnungsfaktors im Verlaufe der Schwangerschaft (34, 50, 73, 83, 90). Nur einige Untersucher fanden eine geringe Aktivitätsvermehrung (2, 7, 48, 51, 112). Unter der Geburt beobachteten verschiedene Autoren ebenfalls eine erhöhte Faktor V-Aktivität (23, 24, 98) sowie einen geringfügigen Aktivitätsabfall in der Nachgeburtsperiode (48, 83, 98, 123).

Für den Faktor VII ergab sich in dem eigenen Kollektiv eine deutliche Aktivitätserhöhung am Ende der Schwangerschaft, die bis zur Austreibungsperiode fast unverändert blieb. Unmittelbar nach Geburt der Plazenta erfolgte ein Aktivitätsabfall, der erreichte Plasmaspiegel blieb dann bis zum 3. Wochenbettstag konstant.
Diese Befunde stimmen für Schwangerschaft (2, 7, 13, 27, 34, 50, 63, 72, 73, 84, 90, 112), Geburt (13, 19, 48, 51, 73, 123) sowie Nachgeburtsperiode (48, 123) mit der Mehrzahl der Literaturangaben überein.

Nach den Mitteilungen in der Literatur kann eine schwangerschaftsbedingte Aktivitätszunahme für den Faktor VIII als gesichert gelten (7, 27, 34, 35, 50, 63, 90, 110, 112). Dementsprechend war in dem eigenen Kollektiv die Faktor VIII-Aktivität am Ende der Schwangerschaft signifikant erhöht. In der Eröffnungs- und in der Austreibungsperiode kam es zu einem weiteren Aktivitätsanstieg, gefolgt von einem minimalen Aktivitätsabfall bis zum 3. Wochenbettstag. In Übereinstimmung beschrieben weitere Autoren eine deutlich erhöhte Aktivität unter der Geburt (20, 24, 83, 121). Als Ursache für diese Aktivitätssteigerung intra partum ist in erster Linie das mit der Geburt verbundene Streßgeschen zu diskutieren (93, 94, 95).
NILLSON beobachtete einen Aktivitätsabfall zur Norm vom 4. Wochenbettstag an (83).
Andere Autoren fanden keine schwangerschaftsbedingten Veränderungen dieses Gerinnungsfaktors (123).

Die in der Literatur für den Faktor IX mitgeteilten Untersuchungsergebnisse sind nicht einheitlich. So fanden sich bei zum Teil starker Streuung der Einzelwerte eine deutliche Aktivitätszunahme zum Ende der Schwangerschaft (7, 27, 35, 55, 112), aber auch unveränderte Aktivitätsspiegel (34, 50, 83). In dem eigenen Kollektiv bestand bei starker Streuung der Einzelwerte eine statistisch nicht signifikante Aktivitätserhöhung am Ende der Schwangerschaft, unter der Geburt lagen die Werte im Normbereich. 3 Stunden nach Geburt war die Faktor IX-Aktivität über den Normbereich erhöht, am 3. Wochenbettstag wieder dem Normbereich angenähert. In Übereinstimmung mit diesen Befunden deuten die wenigen Angaben in der

Literatur auf unveränderte Aktivitätsspiegel dieses Gerinnungsfaktors unter der Geburt (19, 23, 24, 123) sowie eine leichte Vermehrung in der Nachgeburtsperiode (123) hin.

Für den Faktor X werden am Ende der Gravidität einheitlich erhöhte Aktivitäten in der Literatur beschrieben (7, 27, 34, 55, 83, 84, 85, 90, 112). Eine signifikante Zunahme des Faktors X fand sich auch in dem eigenen Kollektiv, die Werte blieben bis zur Austreibungsperiode nahezu unverändert. In der Nachgeburtsperiode trat ein leichter Aktivitätsabfall ein, der auch von anderen Autoren mitgeteilt wurde (123). Nach den eigenen Ergebnissen erfolgte bis zum 3. Wochenbettstag nur ein geringer weiterer Aktivitätsabfall. NILLSON und KULLANDER fanden am 4. Wochenbettstag die Faktor X-Aktivität wieder im Normbereich (83).

Das Verhalten des Faktors X unter der Geburt stimmte im wesentlichen mit dem der Faktoren II und VII sowie des Fibrinogenspiegels überein (95).

Die Faktor XIII-Aktivität war in dem eigenen Kollektiv zu allen untersuchten Zeitpunkten vom Ende der Schwangerschaft bis zum 3. Wochenbettstag vermindert und lag um 60 % des Normwertes.

In der Literatur liegen erst wenige Angaben über das Verhalten des Faktors XIII in der Schwangerschaft und unter der Geburt vor (95). SCHANDER und EGLI berichteten über eine Aktivitätsverminderung um 50 % in der Schwangerschaft und im Wochenbett (95). BILAND beschrieb eine Aktivitätsverminderung intrapartal auf im Mittel 67 % der Norm (19). Die Abnahme des Gehaltes an fibrinstabilisierenden Faktor gleichzeitig mit der Zunahme des Fibrinogenspiegels lassen eine reziproke, quantitative Korrelation zwischen diesen beiden Faktoren vermuten (93, 109).

Im Gegensatz zu diesen Befunden fanden RIEDEL et al. in der zweiten Schwangerschaftshälfte und unter der Geburt bei starken Schwankungen der Einzelwerte Mittelwerte im Bereich der Norm (87). Damit überein-

stimmend stellten AMBRUS et al. im letzten Drittel der Gravidität lediglich starke Schwankungen der Faktor XIII-Aktivität fest (1).

Die Analyse der Einzelfaktoren des Gerinnungssystems ergab somit bis auf die Faktoren V, IX und XIII zum Ende der Gravidität Aktivitätszunahmen unterschiedlichen Ausmaßes. Dieses erhöhte Aktivitätsniveau blieb in den einzelnen Phasen der Geburt erhalten. Das Fibrinogen sowie die Faktoren II, VII, X zeigten übereinstimmend einen leichten Abfall unmittelbar post partum. Bis zum 3. postpartalen Tag blieb die Aktivität oberhalb des Normbereichs. 6 Wochen nach der Geburt lagen alle Gerinnungsfaktoren wieder innerhalb der in der Literatur angegebenen Normgrenzen.

Diese Zunahme des Gerinnungspotentials wurde bestätigt in den mit dem Thrombelastographen bestimmten Parametern. Die der spontanen Gerinnungszeit des Blutes weitgehend entsprechende Reaktionszeit r war in dem eigenen Kollektiv zum Ende der Schwangerschaft und in der Eröffnungsperiode geringfügig verkürzt. In der Austreibungsperiode erfolgte eine sich unmittelbar nach der Geburt noch verstärkende weitere Verkürzung der r-Zeit. Im frühen Wochenbett näherte sich die Reaktionszeit allmählich dem Normwert des Kollektivs wieder an. Diese Befunde stimmen mit den in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen überein (13, 51, 70, 87, 89, 95, 112).

Ein gleichsinniges Verhalten zeigt die Gerinnselbildungszeit als Maß für die Fähigkeit zur Bildung eines Gerinnsels bestimmter Festigkeit (41, 42). Die kürzesten Werte, signifikant unterhalb der Norm gelegen, wurden ebenfalls nach Geburt der Plazenta bestimmt. Diese Verkürzung der Gerinnselbildungszeit wurde auch von anderen Autoren berichtet (13, 51, 87, 89, 112).

Die mit der maximalen Thrombuselastizität bestimmte Gerinnselfestigkeit war in dem eigenen Kollektiv vom Ende der Schwangerschaft bis zum 3. Wochenbettstag zunehmend erhöht. Diese Steigerung der Gerinnselfestigkeit stimmt mit den Literaturangaben überein (13, 14, 16, 51, 87, 95,112).

Die Zunahme der Gesamt-Gerinnungsfähigkeit des Blutes in der Schwangerschaft und unter der Geburt wurde auch durch die Untersuchungen mit der Recalcifizierungszeit (13, 48, 98, 123) und dem Heparintoleranztest (13) bestätigt.
Weiterhin wurde die Blutungszeit in einer Untersuchungsreihe als verkürzt beschrieben (111).

Auffällig sind die deutlich verkürzten Werte der Reaktions- und der Gerinnselbildungszeit in der Nachgeburtsperiode unmittelbar nach der Geburt zu einem Zeitpunkt, zu dem die Analyse der Einzelfaktoren II, VII, X und des Fibrinogens einen Abfall der Plasmaspiegel ergibt. Diese Befunde unterstreichen die Auffassung, daß unter der Geburt eine Einschwemmung thromboplastischen Materials stattfindet (40, 108), die sowohl eine Zunahme der vorbestehenden Steigerung der Gerinnungsaktivität - der Hyperkoagulabilität - als auch einen leichten Verbrauch einzelner Gerinnungsfaktoren verursacht.

Bei der Besprechung der Veränderungen im fibrinolytischen System stellt sich die Frage nach den Möglichkeiten einer Gegenregulation zu der gesteigerten Gerinnungsfähigkeit des Blutes.

Bei der Analyse der Einzelfaktoren des Fibrinolysesystems war der mit der Immundiffusion nach MANCINI et al. (74) bestimmte Plasminogenspiegel am Ende der Schwangerschaft in Übereinstimmung mit den überwiegenden Angaben in der Literatur (16, 22, 24, 44, 50, 62, 63, 80, 83, 95, 99, 106) über den Normbereich erhöht. In der Austreibungsperiode kam es zu einer weiteren geringgradigen Erhöhung des Plasminogenspiegels mit einem nachfolgenden leichten Abfall in der Nachgeburtsperiode, der sich bis 3 Stunden post partum fortsetzte. Am 3. Wochenbettstag war demgegenüber das Plasminogen erneut signifikant erhöht. In der Literatur liegen für das Verhalten des Plasminogenspiegels unter der Geburt und im Wochenbett divergierende Ergebnisse vor. Einige Autoren beschrieben ebenfalls einen geringen weiteren Anstieg intrapartum (5, 51), während andere einen leichten Plasmino-

genabfall mitteilten (22, 124). Unmittelbar nach der Geburt wurde in Übereinstimmung mit den hier mitgeteilten Befunden ein Abfall des Plasminogenspiegels beschrieben (5, 38, 106), der möglicherweise auf eine zu diesem Zeitpunkt verstärkt einsetzende Fibrinolyse zurückzuführen ist. Dagegen wurde für den weiteren Verlauf im Wochenbett sowohl ein Wiederanstieg (22, 123) als auch ein weiterer Abfall des Plasminogens mitgeteilt (5, 104, 106).

HAHN berichtet über einen stärkeren Abfall des Plasminogenspiegels im uterinen Venenblut als in der Peripherie nach Lösen der Plazenta. Dies deutet im Zusammenhang mit der ebenfalls zu diesem Zeitpunkt lokal stärker als peripher zunehmenden fibrinolytischen Aktivität (38) auf einen Verbrauch des Plasminogen im Rahmen der Aktivierung lokaler Fibrinolysereaktionen hin.

Im Gegensatz zum Plasminogenspiegel lag in dem untersuchten Kollektiv der Fibrinolyse-Proaktivator im unteren Normbereich. Diese Aktivitätsverminderung war am Ende der Schwangerschaft und unmittelbar nach der Geburt der Plazenta signifikant. In Parallelität zum Verhalten des Plasminogenspiegels zeigte auch der Proaktivator eine leichte Aktivitätszunahme unter der Geburt sowie eine Verminderung in der Nachgeburtsperiode. Im frühen Wochenbett stieg der Proaktivatorspiegel dann leicht an.

SORGER beschrieb in der Schwangerschaft erhöhte Proaktivatorspiegel mit einem Maximum in der 25. - 28. Woche, die sich am Ende der Schwangerschaft wieder dem Normbereich annäherten, aber noch auf einem erhöhten Niveau verblieben (104). Der Vergleich dieser Ergebnisse mit den Befunden des eigenen Kollektivs ergibt eine Differenz in den - 6 Wochen post partum bestimmten - Normalwerten der Kollektive. Bei SORGER lag der Normbereich um 15 % niedriger (104). Die Absolutwerte der Bestimmungen am Ende der Schwangerschaft zeigen keine Differenzen. Im Unterschied dazu gaben einige Autoren den Proaktivatorspiegel als vermindert (14, 16, 51) oder im Normbereich an (89, 93).

Die wenigen Befunde für den Proaktivatorspiegel unter der Geburt deuten auf eine Verminderung dieser Fibrinolysevorstufe hin (22, 23) mit einer raschen Normalisierung nach der Geburt (22, 23, 104).

Aus den eigenen Untersuchungen ergibt sich damit eine Erhöhung des fibrinolytischen Potentials unter der Geburt nur für das Plasminogen. Die gleichzeitige Zunahme der Menge an lokalem Gewebsaktivator der Fibrinolyse kann unter anderem nach den Untersuchungen von BELLER als erwiesen gelten (14, 16, 63, 80, 95).

Zur Bestimmung der gesamtfibrinolytischen Aktivität wurde das Verhalten der standardisierten Papierfibrinolyse n. GOOSSENS und das der Euglobulin-Lysezeit untersucht.

Die auf einem hinsichtlich seines Fibringehaltes standardisierten Chromatographie-Papier bestimmte fibrinolytische Aktivität im Plasma war am Ende der Schwangerschaft bis auf 2 Fälle gegenüber der Norm vermindert. Unter der Geburt wurden in der Eröffnungs- und in der Austreibungsperiode in 75 % der untersuchten Probandinnen, in der Nachgeburtsperiode bei 13 der 20 Frauen verminderte Aktivitäten gefunden. 3 Stunden und 3 Tage nach der Geburt war die gesamtfibrinolytische Aktivität in 9 bzw. 10 Plasmen vermindert, dagegen in 8 bzw. 3 Fällen über die Norm vermehrt. Ergebnisse anderer Autoren mit dieser Methode zur Bestimmung der gesamtfibrinolytischen Aktivität unter der Geburt liegen nicht vor.

Bei der zum Vergleich durchgeführten Bestimmung der Euglobulin-Lysezeit handelt es sich um eine halbquantitative Untersuchung der gesamtfibrinolytischen Aktivität. Dabei werden die physiologischen Inhibitoren der Fibrinolyse ausgeschaltet; durch eine gleichzeitige Anreicherung von Plasminogen und Fibrinolyse-Aktivatoren werden kurze Lyse- und damit kurze Untersuchungszeiten erreicht. Die Norm liegt für diese Methode zwischen 2 und 6 Stunden (49 b, 67).

In dem untersuchten Kollektiv wurden vom Ende der Schwangerschaft bis unmittelbar nach Ausstoßung der Plazenta nur in Einzelfällen normale oder verkürzte Lysezeiten gefunden, dagegen überwiegend Lysezeiten über 6 Stunden. 3 Stunden nach der Geburt waren die Lysezeiten in 9 Fällen normal, bei 3 Frauen verkürzt und entsprechend achtmal verlängert. Am 3. Tag nach der Geburt waren die Lysezeiten wieder bei 75 % des Kollektivs und auch 6 Wochen nach der Geburt bei 7 der 20 Probandinnen verlängert.

In dem untersuchten Kollektiv fand sich übereinstimmend sowohl in den Ergebnissen der Bestimmung der papierfibrinolytischen Aktivität als auch der Euglobulin-Lysezeit am Ende der Schwangerschaft bis zur Austreibungsperiode, abgesehen von Einzelfällen, eine Verminderung der fibrinolytischen Aktivität, während sich unmittelbar nach Ausstoßung der Plazenta und verstärkt 3 Stunden nach der Geburt in der Tendenz eine Zunahme der fibrinolytischen Aktivität, teilweise über den Normbereich hinaus, zeigte.

Untersuchungen anderer Autoren, mit unterschiedlichen Methoden erhoben, sprechen ebenfalls für eine signifikante Abnahme der fibrinolytischen Aktivität in der Schwangerschaft und in der beginnenden Geburt (14, 25, 35, 45, 50, 63, 64, 73, 77, 83, 84, 95, 101, 103, 111, 118, 122).

Unmittelbar nach der Geburt wird von verschiedenen Autoren eine Zunahme der fibrinolytischen Aktivität beschrieben (28, 72, 83, 101, 102, 106), während andere Autoren diese Zunahme erst einige Stunden post partum finden (24, 81), wobei in der Zeit vom 2. bis 8. Wochenbettstag der Normwert wieder erreicht wird (28, 83, 95).

Als Ursache für eine gesteigerte gesamtfibrinolytische Aktivität wird von STAMM (106) eine Kompensationsreaktion auf eine erhöhte Blutgerinnungsneidung diskutiert. Dagegen verweist NIESERT (81) auf eine sympathikotone Phase, die wenigstens für einige Stunden post partum vorherrschen soll und eine erhöhte Fibrinolyse induzieren kann.

Die mit der radialen Immundiffusion nach MANCINI et al. (74) bestimmten Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte waren in dem untersuchten Kollektiv zu allen untersuchten Zeitpunkten signifikant vermehrt nachweisbar, wobei im Vergleich zum Ende der Schwangerschaft unter der Geburt eine geringe Zunahme der Serumspiegel und am 3. Wochenbettstag ein deutlicher Abfall festzustellen waren. Nach 6 Wochen waren in keinem Fall mehr Fibrinspaltprodukte nachweisbar.

Das Auftreten von Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukten ist als Hinweis auf eine über die Norm verstärkte Fibrinolyse zu werten (93, 104). Da mit der radialen Immundiffusion nur Fibrinäquivalente im Serum bestimmt werden (10, 67, 93, 95), ist der quantitative Wert der Aussage begrenzt, die Befunde sind jedoch als Ausdruck abgelaufener fibrinolytischer oder fibrinogenolytischer Prozesse zu werten, auch wenn diese in den Bestimmungen der gesamtfibrinolytischen Aktivität des Plasmas (s.o.) nicht oder nur teilweise nachweisbar waren (13, 16, 19, 22, 51, 62, 63, 75, 83, 87, 120).

Die mit dem Staphylokokken-Clumping-Test nachgewiesenen großmolekularen Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte (43) zeigten ein ähnliches Verhalten. Von einem erhöhten Niveau zum Ende der Schwangerschaft erfolgte ein weiterer Anstieg unter der Geburt, die höchsten Werte waren hier in der frühen Wochenbettphase 3 Stunden nach der Geburt zu messen.

Diese Befunde stimmen mit den in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen überein, die übereinstimmend eine Vermehrung der Spaltprodukte in der Schwangerschaft (21, 22, 87, 104, 121) mit einem weiteren Anstieg unter der Geburt (21, 22, 39, 87, 104) und einem Abfall im Wochenbett beschrieben (39, 75, 96, 104).

Weitere Möglichkeiten einer physiologischen Gegenregulation für die intra partum nachgewiesene Hyperkoagulabilität sind in der Aktivitätsbestimmung der physiologischen Inhibitoren der Blutgerinnung und der Fibrinolyse zu suchen.

Die zur Ermittlung des sofortwirkenden Thrombininhibitors (Antithrombin II n. SEEGERS (100)) durchgeführten Bestimmungen der Plasma-Thrombinzeit zeigten zu allen untersuchten Zeitpunkten der Geburt keine signifikanten Veränderungen gegenüber dem Normwert des Kollektivs. Die kürzesten Thrombinzeiten wurden in der Austreibungsperiode, die längsten am 3. Wochenbettstag gemessen.

Eine verlängerte Thrombinzeit kann bei sicher fehlender Heparinwirkung und Fibrinogenspiegeln über 100 mg% als Zeichen für eine Erhöhung der Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukt-Spiegel im Plasma gewertet werden. Eine direkte Korrelation der Thrombinzeit mit den nachgewiesenen Spaltprodukten ist in dem eigenen Kollektiv nicht erkennbar.

Bei verlängerten Thrombinzeiten ist die Reptilasezeit geeignet, verschiedene Antithrombin-Wirkungen zu differenzieren. In Gegenwart von Heparin, Heparinoiden und Immunantithrombinen fällt sie normal aus, bei Vorhandensein von Antipolymerasen wie Fibrinspaltprodukten und auch Paraproteinen ist sie dagegen verlängert (49 a, 119).

Die Reptilasegerinnungszeit war in allen untersuchten Phasen der Geburt über den Normbereich verlängert. Das Verhalten zu den verschiedenen untersuchten Zeitpunkten ging mit dem der Thrombinzeit parallel. So wurden die kürzesten Werte in der Austreibungsperiode, die längsten am 3. Wochenbettstag gemessen, zu einem Zeitpunkt, an dem Spaltproduktspiegel am niedrigsten war. Ein Einfluß der Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte auf das Verhalten der Thrombin- wie auch der Reptilasegerinnungszeiten wurde in den vorliegenden Untersuchungen nicht deutlich. Er ist offenbar von anderen Faktoren überlagert.

Die Untersuchung des sog. Progressiv-Antithrombins III (n. SEEGERS (100)) ergab am Ende der Schwangerschaft eine signifikant erniedrigte, unter dem Normbereich gelegene Aktivität. Unter der Geburt blieb dieses Aktivitätsniveau gleich. Nach der Geburt der Plazenta und 3 Stunden post

partum sank der Antithrombin III - Spiegel weiter ab. Am 3. Wochenbettstag war im Vergleich dazu eine signifikante Aktivitätszunahme in den Normbereich nachweisbar.

Dagegen lag das sowohl als Antithrombin als auch als Sofort-Antiplasmin (41) wirkende alpha$_2$-Makroglobulin am Ende der Schwangerschaft an der oberen Grenze des Normbereiches (62, 75, 104, 107). In der Austreibungsperiode stieg die Aktivität weiter an. Im frühen Wochenbett fiel der alpha$_2$-Makroglobulinspiegel geringfügig wieder ab und lag am 3. Wochenbettag wieder im Bereich des Normwerts (22, 45, 62, 64, 72, 99).

Damit wird offenbar die Verminderung der Antithrombin III - Aktivität durch die Erhöhung der alpha$_2$-Makroglobulin-Aktivität teilweise ausgeglichen, abgesehen von der frühen Wochenbettphase, in der ein Überwiegen der Aktivitätsabnahme von Antithrombin III erkennbar wird (64). Somit ist eine deutliche Veränderung der gerinnungshemmenden Wirkprinzipien insgesamt unter der Geburt nicht gegeben. Dieses Ergebnis findet seine Bestätigung in dem Verhalten der Plasmathrombinzeit (s.o.) und stimmt mit den wenigen dazu in der Literatur mitgeteilten Ergebnissen überein (13, 50, 64, 73, 113).

Physiologische Inhibitoren des Fibrinolysesystems wirken vor allem als Antiplasmine. Ihre Anwesenheit im Plasma bewirkt eine schnelle Inaktivierung von freiem aktivem Plasmin in der Blutbahn.

Neben alpha$_2$-Makroglobulin (s.o.) ist alpha$_1$-Antitrypsin das wirksamste Antiplasmin. Es wirkt als Progressiv-Antiplasmin (47). Das alpha$_1$-Antitrypsin war in dem eigenen Kollektiv, in Übereinstimmung mit den Literaturangaben, am Ende der Schwangerschaft signifikant über den Normbereich erhöht (45, 64, 95, 104), unter der Geburt erfolgte eine weitere Aktivitätszunahme (64). In der Wochenbettperiode fiel die alpha$_1$-Antitrypsin-Aktivität nur geringfügig ab und blieb auch am 3. Wochenbettstag noch signifikant über dem Niveau außerhalb der Schwangerschaft (5, 64).

Die Aktivitätssteigerung dieses Antiplasmins betrug zu allen untersuchten Zeitpunkten ca. 80 % und entsprach damit den in der Literatur mitgeteilten Befunden (64). Die Aktivitätszunahme des alpha$_2$-Makroglobulins war gleichsinnig, aber weniger stark ausgeprägt (s.o.). Beide Antiplasmine zeigten in der Austreibungsperiode ein Aktivitätsmaximum. Mit diesen Befunden steht einem potentiellen (s. Verhalten des Plasminogenspiegels) erhöhten Fibrinolysepotential eine deutliche Vermehrung der Fibrinolyseinhibitoren gegenüber (26, 64, 95, 104). Jedoch kann diese Vermehrung physiologischer Hemmfaktoren der Fibrinolyse nicht als alleinige Ursache der während der Schwangerschaft und unter der Geburt verminderten Spontanfibrinolyse - bestimmt mit der Euglobulin-Lysezeit und der standardisierten Papierfibrinolyse n. GOOSSENS - gewertet werden. Unmittelbar nach der Geburt der Plazenta ist nach den Ergebnissen mehrerer Autoren (28, 72, 83, 101, 102, 106) eine Zunahme der Spontanfibrinolyse zu beobachten, ohne daß ein deutlicher Abfall der Antiplasminspiegel nachweisbar ist.

Nach diesen Befunden entsprechen die Ergebnisse der Spontan-Fibrinolyse-Messung nicht denen der Spaltproduktbestimmung, die zu allen untersuchten Phasen der Geburt (21, 22, 87, 104) und auch in der fortgeschrittenen Schwangerschaft (21, 22, 87, 104, 122) vermehrt auftreten.

BELLER verwies in diesem Zusammenhang auf den physiologischen Mechanismus einer lokalen Fibrinolyseaktivierung als Ischämiereaktion, wie sie z. B. als Folge kapillärer Fibrinniederschläge auftreten kann (14). Damit kann die Spaltproduktvermehrung bei nicht oder fast nicht mehr nachweisbarer gesamtfibrinolytischer Aktivität eine lokale Fibrinolyse im Uteruskavum anzeigen, vor allem auch unter Berücksichtigung des uterinen Reservoirs an lokalem Plasminogenaktivator (75, 117, 122). So berichtete HAHN über wesentlich höhere Spaltproduktwerte im uterinen Venenblut als im Kibitalvenenblut bei einem Kollektiv von Frauen mit abdomineller Schnittentbindung (39). Ein gleichsinniges Verhalten zeigte in diesen Untersuchungen auch die Spontanfibrinolyse. In Übereinstimmung

hiermit beschrieb MANNING eine lokale Fibrinolyseaktivierung, die auch die Kapazität der Fibrinolyseinhibitoren im Plasma übersteigen könnte (75). Eine Bedingung für den physiologischerweise postpartal nachzuweisenden Anstieg der lokalen wie auch der generalisierten Fibrinolyse ist die vollständige Plazentalösung mit Freisetzung des lokalen Gewebsaktivators der Fibrinolyse aus der Dezidua (5, 11). Nicht endgültig geklärt ist die Bedeutung der Plazenta für die Hemmung der fibrinolytischen Aktivität. Nach den Untersuchungen von KAWANO et al. enthält die Plazenta ein hohes Potential an Urokinase-Inhibitoren, die als Antiplasmin wirksam sind (57). Nach ihrer Ausstoßung entfällt die Plazenta als Quelle der Antiplasmineinschwemmung. Der trotzdem post partum nachweisbare erhöhte Antiplasminspiegel ist offenbar nicht in der Lage (5, 23, 83, 124), die Zunahme der gesamtfibrinolytischen Aktivität zu kompensieren.

ASTEDT beschrieb eine Normalisierung der lokal aktivierten Fibrinolyse in gestauten Venen innerhalb 2 Stunden nach der Geburt. Im Zusammenhang mit diesen Befunden diskutiert er den Einfluß plazentarer Steroidhormone auf das Fibrinolysesystem (5). Unter der Anwendung von Äthinylöstradiol (6) sowie Prednisolon (52) wird eine verminderte fibrinolytische Aktivität in den Gefäßwänden beschrieben. Ein ähnlicher Einfluß plazentarer Hormone wird von anderen Autoren diskutiert (95, 101). Nach Ansicht von SHAPER spricht dafür weiterhin, daß mit dem Anstieg der Steroidhormone zwischen der 12. und 16. Schwangerschaftswoche die fibrinolytische Aktivität abnimmt (101). Über eine sichere Einwirkung der plazentaren Hormone auf die fibrinolytische Aktivität - ob direkt oder indirekt - ist damit noch keine Aussage möglich. Ebenso kann aus diesen Befunden nicht entschieden werden, ob die im Geburtsverlauf auftretenden Änderungen im Verhalten der Fibrinolyse nicht ausschließlich lokal bedingt sind.

Ähnlich wie für die Veränderungen der fibrinolytischen Aktivität gibt es auch für die Ursachen der Veränderungen im Blutgerinnungssystem in der Schwangerschaft und unter der Geburt nur verschiedene Ansatzpunkte einer Erklärung.

Unbestritten ist die Zunahme der Gerinnbarkeit des Blutes mit fortschreitender Schwangerschaft (13, 23, 95, 104, 112), wobei insbesondere die Aktivität der Faktoren des 'extrinsic system' ansteigt (95, 112). Die starke Zunahme der Faktoren des 'extrinsic system' deutet auf einen Einfluß der Plazenta hin (34, 35, 40, 88, 95, 112), die nach Untersuchungen von SEEGERS und SCHNEIDER ein sehr thrombokinasereiches Organ ist (40, 100).

Weiterhin ist auch hier eine Beziehung zu den plazentaren Steroiden, vor allem zu den Östrogenen zu diskutieren (95, 101, 112). Darüberhinaus müssen die Steigerung der Leberfunktion für die zum größten Teil in der Leber synthetisierten Gerinnungsfaktoren sowie die Abhängigkeit der Faktoren II, VII, IX und X vom Vitamin-K-Spiegel berücksichtigt werden (95, 112). Die Wertigkeit der einzelnen ursächlichen Faktoren im Hinblick auf die Veränderungen im Gerinnungssystem in der Schwangerschaft ist derzeit nicht sicher beurteilbar.

Die unter der Geburt eintretenden Veränderungen im Gerinnungssystem werden nach der Auffassung vieler Autoren wesentlich durch die Einschwemmung thromboplastischen Materials aus der Plazenta in den mütterlichen Kreislauf bestimmt (17, 23, 40, 98, 108, 117). Nach den bereits zitierten Untersuchungen von HAHN (38) tritt die weitere Aktivierung des Gerinnungssystems unter der Geburt nach der Lösung der Plazenta ein und ist sowohl im uterinen Blut als auch im peripheren Blut nachweisbar. HALBERSTADT et al. haben normal gelöste und bei Kaiserschnitten manuell gelöste Plazenten auf ihren Gehalt an Gewebsthromboplastin untersucht. Reife Sectio-Plazenten wiesen einen erheblich höheren Gehalt an Thrombokinase auf als die normal gelösten. Daraus wird gefolgert, daß bei der spontanen Plazentalösung mehr Thromboplastin in die Blutbahn eingeschwemmt wird als bei der manuellen Lösung während der Sectio (40).

In einer weiteren Untersuchung konnten dieselben Autoren eine Korrelation zwischen dem Gehalt der Basalplatte an Thromboplastin und dem geburtsbedingten Blutverlust nachweisen. Sie schlossen aus diesen Befunden auf

eine wesentliche Rolle des plazentaren Gewebsthromboplastins bei der postpartalen Hämostase (40, 108, 117).

Weitere aktivierende Einflüsse auf das Gerinnungssystem unter der Geburt, wie sie z. B. auf das Verhalten der Faktor VIII-Aktivität unter der Geburt (23, 104) anzeigt, sind in dem damit verbundenen Streßgeschehen zu suchen (106).

Der Zunahme der Gerinnungsfähigkeit des Blutes im Verlauf der Schwangerschaft und unter der Geburt ist die Bedeutung eines Schutzmechanismus (13, 23, 95, 98) beizumessen, um so den Blutverlust unter der Geburt nach Lösung der Plazenta zu vermindern (38). Mit dieser vermehrten Fibrinbildungskapazität besitzt der Organismus eine Sicherung der durch die Kontraktion der Uterusmuskulatur erzielten postpartalen Hämostase (95). Dementsprechend erreicht die schwangerschaftsbedingte Hyperkoagulabilität nach den eigenen Untersuchungen in der frühen Nachgeburtsperiode nach Lösung der Plazenta ihr Maximum. Die mit dem Thrombelastographen erhobenen Befunde stellen eine Resultante aller fördernden und hemmenden Faktoren der Blutgerinnung und der Fibrinolyse dar (10, 93, 96, 106). Die Verkürzung der Reaktionszeit und der Gerinnselbildungszeit unter der Geburt mit den kürzesten Werten in der Nachgeburtsperiode sowie die Zunahme der maximalen Thrombuselastizität sprechen für eine Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen den pro- und den antikoagulatorischen Faktoren zugunsten einer erhöhten Gerinnungsaktivität.

Aus dem gesteigerten Gerinnungspotential darf nicht unmittelbar auf eine erhöhte Thrombosegefährdung geschlossen werden (13, 14, 63, 95). Thromboembolische Komplikationen in der Gravidität sind selten (95). Ihr Häufigkeitsgipfel liegt um den 2. bis 6. postpartalen Tag (95), wenn die Konzentration der Gerinnungsfaktoren ihr Maximum überschritten (95, 104) hat und die thrombelastographischen Parameter sich dem Normwert annähern. Die Zunahme der Aktivität der Gerinnungsfaktoren

allein ist somit kein sicheres Maß für ein erhöhtes Thromboserisiko. Erst eine Störung des Gleichgewichts der Faktoren: Blutgerinnung, Gefäßwand und Blutströmung und ein Zusammentreffen mehrerer thrombosebegünstigender Faktoren ist auslösend für die Entstehung einer thromboembolischen Komplikation.

ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

An einem Kollektiv von 20 gesunden Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft und Geburt wird das Verhalten der Blutgerinnung und der Fibrinolyse in den einzelnen Phasen der Geburt untersucht. Dabei werden jeweils 22 Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter bestimmt.

Die Ergebnisse bestätigen weitgehend die in der Literatur mitgeteilten Befunde einer gesteigerten Gerinnbarkeit des Blutes zum Ende der Schwangerschaft. Dabei sind die Faktoren II, VII, VIII und X sowie der Fibrinogengehalt signifikant vermehrt im Plasma nachweisbar. Die Vermehrung des Gerinnungspotentials führt zu einer Verkürzung der Reaktionszeit sowie der Gerinnselbildungszeit im Thrombelastogramm. Ebenso ist die Gerinnselfestigkeit deutlich gesteigert. Die Aktivität des fibrinstabilisierenden Faktors XIII ist gleichzeitig um 40 % vermindert.

Während der Eröffnungs- und der Austreibungsperiode ein weiterer Aktivitätsanstieg der Faktoren II, V, VIII und X. Nach der Lösung der Plazenta kommt es mit einer Verkürzung der Reaktionszeit und der Gerinnselbildungszeit im Thrombelastogramm zu einer erneuten Zunahme der Gesamtgerinnungsaktivität des Plasmas. Die gleichzeitige Aktivitätsverminderung der Faktoren II, VII und X und der Abfall des Fibrinogenspiegels werden als Verbrauchsreaktion im Rahmen der postpartalen Hämostase gedeutet.
6 Wochen nach der Geburt liegen alle Parameter wieder im Normbereich.

Die Untersuchungen des Fibrinolysesystems zeigen einen erhöhten Plasminogenspiegel bei verminderter Proaktivatoraktivität. Die Bestimmungen der gesamtfibrinolytischen Aktivität des Plasmas ergeben eine kaum meßbare Aktivität bis unmittelbar nach der Geburt der Plazenta. In der Folge kommt es zu einer Zunahme der fibrinolytischen Aktivität. Im

Gegensatz zu Mitteilungen in der Literatur ist die fibrinolytische Aktivität im eigenen Kollektiv am 3. Wochenbettstag wieder vermindert. 6 Wochen post partum liegt sie überwiegend wieder im Normbereich.

Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte, deren Auftreten als Folge fibrinolytischer oder fibrinogenolytischer Reaktionen gewertet werden muß, sind bereits am Ende der Schwangerschaft vermehrt nachzuweisen. Unter der Geburt nehmen die Spaltproduktspiegel weiter zu, mit einem Maximum 3 Stunden post partum. Dieser Anstieg wird als Folge einer lokalen Fibrinolysesteigerung im Uteruskavum gedeutet, die mit den z. Zt. zur Verfügung stehenden Methoden zur Erfassung einer gesamtfibrinolytischen Aktivität - möglicherweise auf Grund des hohen Antiplasminpotentials - im peripheren Venenblut nicht in voller Höhe nachweisbar ist.

Unter der Geburt ergibt sich keine signifikante Steigerung der Antithrombinaktivität im Plasma. Dagegen sind die Antiplasmine $alpha_1$-Antitrypsin und $alpha_2$-Makroglobulin deutlich vermehrt nachweisbar.

Die nach den Befunden dieser Untersuchungsreihe gesicherte Hyperkoagulabilität des Blutes stellt in Verbindung mit der postpartalen Uteruskontraktion einen Schutzmechanismus des Organismus gegen stärkere Blutverluste intra und post partum dar. Ein erhöhtes Risiko thromboembolischer Komplikationen ist allein aus den beschriebenen Veränderungen der Blutgerinnung und der Fibrinolyse nicht abzuleiten.

LITERATURVERZEICHNIS

1) AMBRUS, C.M.: Changes in Fibrinstabilizing Factor Levels in Relation to Maternal Hemorrhage and Neonatal Disease. Pediat. Res. 4, 82 (1970)

2) AMRIS, C.J., STARUP, J.: The coagulation mechanism in oral conception. Acta obst. gynec. scand. 46, 78 (1967)

3) ASTEDT, B.: Fibrinolytic inhibitors in human retroplacental blood. Obstet. and Gynec. Survey 30, 306 (1975)

4) ASTEDT, B.: Fibrinolytic activity during labour. Acta obstet. gynec. Scand. 51, 171 (1972)

5) ASTEDT, B.: Fibrinolytic activity of veins in the puerperium. Acta Obstet. Gynec. Scand. 51, 325 (1972)

6) ASTEDT, B.: Low fibrinolytic activity of veins during treatment with ethinylostradiol. Acta obstet. gynec. scand. 50, 279 (1971)

7) BACH, W.: Die Blutgerinnungsverhältnisse bei Übertragungen. Zbl. Gynäk. 89, 1135 (1967)

8) BACH, W.: Das Plasmafibrinogen in der Schwangerschaft, unter der Geburt, im Wochenbett und in der Afribinogenämie. Zbl. f. Gyn. 31, 1187 (1962)

9) BACHMANN, F., DUCKERT, F., KOLLER, F.: The Stuart-Power-Factor Assay and its clinical significance. Thromb. Diath. haem. 2, 24 (1958)

10) BANG, N.U., BELLER, F.K., DEUTSCH, E., MAMMEN, E.E.: Thrombosis and Bleeding Disorders. Theory and Methods. Thieme, Stuttgart - Academic Press, New York - London

11) BASU, H.K., JEFFCOATE, S.N.: Local fibrinolytic activity in the pregnant uterus. Amer. J. Obstet. Gynec. 107, 1188 (1970)

12) BECKER, W., W. RAPP, H.G. SCHWICK, H. STÖRIKO: Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen durch Immunpräzipitation. Zschr. Klin. Chem. 6, 113 (1968)

13) BELLER, F.K.: Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen. J.A. Barth, Leipzig 1957

14) BELLER, F.K.: Ätiologie und Pathogenese von Gerinnungsstörungen unter der Geburt. Geburtsh. u. Frauenheilk. 28, 113 (1968)

15) BELLER, F.K.: Grundlagen zur Behandlung von Blutungsstörungen in der Geburtshilfe. Zbl. Gynäk. 95, 1089 (1973)

16) BELLER, F.K., DOUGLAS, G.W., MORRIS, R.H., JOHNSON, A.J.: The fibrinolytic enzyme system in pregnancy. Amer.J.Obstet.Gynec. 101, 587 (1968)

17) BIENIARZ, J.: Die Physiologie der Blutstillung nach der Geburt im Lichte der Blutgerinnungsuntersuchungen. Zbl. Gynäk. 78, 1369 (1956)

18) BIGGS, R., MACFARLANDE, R.G.: Human Blood Coagulation and its disorders. Blackwell, Oxford 1961

19) BILAND, L., DUCKERT, F.: Coagulation factors of the newborn and his mother. Thromb. Diath. haem. 29, 644 (1973)

20) BLIX, S.: The proaktivator of the fibrinolytic system in human plasma. Acta med. Scand. 171, 83 (1962)

21) BONNAR, J., J.F. DAVIDSON, C.F. PIDGEON, G.P. McNICOL, A.S. DOUGLAS: Fibrin degradation products in normal and abnormal pregnancy and parturition. Brit. Med. J. III, 137 (1969)

22) BONNAR, J., G.P. Mc NICOL, A.S. DOUGLAS: Fibrinolytic enzyme system and pregnancy. Birt. Med. J. III, 387 (1969)

23) BONNAR, J., McNICOL, G.P., DOUGLAS, A.S.: Coagulation and fibrinolytic mechanism during and after normal childbirth. Brit. Med. J. II, 200 (1970)

24) BONNAR, J., McNICOL, G.P., DOUGLAS, A.S.: The blood coagulation and fibrinolytic systems in the newborn and the mother at birth. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 78, 355 (1972)

25) BRAKMAN, P.: The fibrinolytic system in human blood during pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 94, 14 (1966)

26) BRAKMAN, P., ASTRUP, T.: Selective inhibition in human pregnancy blood of urokinase-induced fibrinolysis. Scand. J. clin. Lab. Invest. 15, 603 (1963)

27) BRODSKY, J., LEWIS, G., ROSS, E.: Effect of pregnancy or a progestional drug on blood coagulation as measured by the Thrombotest. Obstet. and Gynec. 24, 213 (1964)

28) CHUMBURIDZE, E. Sh.: The indices of the blood coagulation and anticoagulation systems during cesarian sectio. Akus. i. Ginek. Mosk. 44, 57 (1968)

29) DAHLMANN, W.: Einstufenmethoden zur Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität. Inaug. Diss. Bonn 1967

30) EGLI, H.: Über die Bildung von Blutthrombokinase. Habilitationsschrift, Bonn 1959

31) EGLI, H.: Blutgerinnung, Gerinnungsuntersuchungen, Antikoagulationsbehandlung. Z. ärztl. Fortbildung 53, 803 (1964)

32) EGLI, H.: Welche Aktivatoren, Fermente und Inhibitoren spielen bei der Gerinnung und Fibrinolyse eine Rolle? Ther. Ber. 2, 71 (1966)

33) EGLI, H.: Laboratoriumsdiagnostik der Hämophilien. Dtsch. med. J. 19, 495 (1968)

34) FRIEDBERG, V.: Physiologische Veränderungen des Gesamtorganismus. - Blutgerinnungsfaktoren in der Schwangerschaft. In: Käser, O., Friedberg, V., Ober, K. G., Thomsen, K., Zander, J.: Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd. II: Schwangerschaft und Geburt. Thieme, Stuttgart 1967

35) GOLDSTEIN, D.P., BRAKMAN, P., MARSHALL, J.R.:
The plasma fibrinolytic system in patients with throphoplastic disease and undelivered hydatiform mole.
Amer.J.Obstet.Gynec. 94, 21 (1966)

36) GOOSSENS, N.:
Standardisierte Fibrinolysebestimmung.
Med. Welt 21, 1816 (1970)

37) GUTJAHR, W.:
Untersuchungen über Einstufenmethoden zur Bestimmung der Faktor IX - Aktivität.
Inaug. Diss. Bonn 1968

38) HAHN, L.:
On fibrinolysis and coagulation during parturition and menstruation.
Acta obstet.gynec.scand. 28, 1 (1974)

39) HAHN, L.:
Fibrinogen-Fibrin-degradation products during labour and during the puerperium.
Acta obstet.gynec.scand. 28, 1 (1974)

40) HALBERSTADT, E., STEIN, W.W., MICHEL, R.Th., BINDEWALD, G.
Die Bedeutung des Gewebsthromboplastins der Plazenta für die postpartale Hämostase.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 28, 1174 (1968)

41) HARTERT, H.:
Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren.
Klin.Wschr. 26, 577 (1948)

42) HARTERT, H.: Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie. Dtsch. Arch. klin. Med. 199, 284 (1952)

43) HAWIGER, J., NIEWAROWSKY, S., GUREWICH, V., THOMAS, P. D.: Measurement of Fibrinogen and Fibrin Degradation Products in Serum by Staphylokokken Clumping Test. J. Lab. Clin. Med. 75, 93 (1970)

44) HEDNER, U., ASTEDT, B.: Fibrinolytic Split Products in Serum and Urine during Pregnancy. Acta Obstet. Gynec. Scand. 49, 363 (1970)

45) HEDNER, U., ASTEDT, B.: Studies on fibrinolytic inhibitors during pregnancy. Acta obstet. gynec. scand. 50, 99 (1971)

46) HEENE, D. L., LASCH, H. G.: Leistungsfähigkeit und Grenzen der Labordiagnostik diffuser intravasculärer Gerinnungsprozesse. Internist 14, 154 (1973)

47) HEIMBURGER, N., TROBISCH, H.: Blutgerinnung und Fibrinolyse. Angew. Cem. 83, 89 (1971)

48) HERSCHLEIN, H. J.: Die Gerinnungsverhältnisse beim Credeschen Handgriff. Geburtsh. u. Frauenheilk. 22, 193 (1962)

49) HIEMEYER, V., H. RASCHE, K. DIEHL: Hämorrhagische Diathesen. G. Thieme Verlag Stuttgart 1972, S. 218

49a) HIEMEYER, V., H. RASCHE, K. DIEHL:
Hämorrhagische Diathesen.
G. Thieme Verlag Stuttgart 1972, S. 219

49b) HIEMEYER, V., H. RASCHE, K. DIEHL:
Hämorrhagische Diathesen.
G. Thieme Verlag Stuttgart 1972, S. 228

50) HILDEN, M., AMRIS, C.J., STARUP, J.:
The hemostatic mechanism in oral conception.
Acta obstet. gynec. scand. 46, 562 (1967)

51) HUKE, W.: Studien zur Blutgerinnung und Fibrinolyse sub partu.
inaug. Diss. München 1966

52) ISACSON, S.: Effect of prednisolone on the coagulation and fibrinolytic systems.
Scand. J. Haemat. 7, 212 (1970)

53) JÜRGENS, J., BELLER, F.K.: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse.
Thieme, Stuttgart 1959

54) JUNG, E.G.: A rapid qualitative assay of factor VIII (AHG) without the use of hemophilia A - plasma.
Thromb. Diath. Haem. 4, 323 (1959)

55) KASPER, C.K., HOAG, M.S., AGGELER, P.M., STONE, S.:
Blood clotting factors in pregnancy.
Factor VII concentration in normal and AHF-deficient women.
Obstet. and Gynec. 24, 242 (1964)

56) v. KAULLA, K. N., SCHULTZ, R. L.: Methods for the evaluation of human fibrinolysis. Studies with two combined techniques. Amer. J. Clin. Path. 29, 104 (1958)

57) KAWANO, T., K. MORIMOTO, Y. UEMURA: Urokinase inhibitors in human placenta. Nature 217, 253 (1968)

58) KLEIN, P. D., SEEGERS, W. H.: The nature of plasma antithrombin activity. Blood 5, 742 (1950)

59) KOLLER, F., LOELIGER, A., DUCKERT, F.: Experiments on a new clotting factor. (Factor VII) Acta Haemat. 6, 1 (1951)

60) KRANTZ, S., H. FIEDLER, M. LOBER: Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte und ihre biologische Bedeutung. Fol. Haemat. Leipzig 96, 1 (1971)

61) KÜNZER, W. A., MARKEL, A.: Der Proaktivator des fibrinolytischen Systems im Nabelvenen- und Säuglingsblut. Ann. paediat. 202, 278 (1964)

62) KUHN, W.: Hämostase und Gestation. Thromb. Diath. Haem. 50 (Suppl.), 51 (1972)

63) KUHN, W., GRAEFF, H.: Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe. Thieme, Stuttgart 1970

64) KUNZ, S., HERSCHLEIN, H.J., STEICHELE, D.F., KIDESS, E.: Verhalten physiologischer Inhibitoren der Blutgerinnung und Fibrinolyse während der Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett. Med. Welt, N.F. 24, 1266 (1973)

65) LAURELL, C.B.: Electroimmuno assay. Scand. J. Clin. Lab. 29, Suppl. 124, 21. - 37. (1972)

66) LEROUX, M.P., GUIMBRETIERE, J., TIMMERMANNS, U., HERMOUET, L.: La Thromboélastographie au cours de l'accouchement et de suites de couches. Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstet. Franc. 13, 203 (1961)

67) VAN DE LOO, J.: Leistungsfähigkeit und Grenzen von Funktionsprüfungen des fibrinolytischen Systems. Internist 14, 170 (1973)

68) VAN DE LOO, J., FRENTZEN, M.: Über die Hemmung der Streptokinase-induzierten Plasminogenaktivierung durch verschiedene Fibrinolyseinhibitoren. Proc. 10th Congr. europ. Soc. Hemat., Strasbourg 1965, part II, 1378 Karger, Basel - New York 1967

69) VAN DE LOO, J., SCHMIESING, G.: Faktoren des Fibrinolytischen Systems bei Leberkrankheiten. Thromb. Diath. haem. 14, 580 (1965)

70) LUDWIG, H.: Thromboembolische Erkrankungen in der Schwangerschaft und unter der Geburt. Z. Geburtsh. u. Perinat. 176, 169 (1972)

71) MACFARLANE, R.G.: An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier. Nature 202, 495 (1964)

72) MADRY, J.T.: Blood coagulation defects during pregnancy. Obstet. and Gynec. 20, 232 (1962)

73) MAMMEN, E.F.: Physiology of blood coagulation in pregnancy. Clin. Obstet. Gynec. 7, 271 (1964)

74) MANCINI, G., A.O. CARBONARA, J.R. HEREMANS: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immundiffusion. Immunochemistry 2, 235 (1965)

75) MANNING, F.A., WODZICKI, A., DUNBAR, L., COOPLAND, A.T.: The fibrinolytic system in late pregnancy, labor, and the early puerperium. Amer. J. Obstet. Gynec. 110, 900 (1971)

76) MARDER, V.J.: Immunological structure of fibrinogen and its plasmin degradation products: Theoretical and clinical Considerations. In: K. Laki: 'Fibrinogen'. Dekker, Inc. New York 1968

77) MARKARIAN, M., JACKSON, J.J.: Comparison of the kinetics of clot-formation, fibrinogen, fibrinolysis, and hematokrit in pregnant women and adults. Amer. J. Obstet. Gynec. 101, 593 (1968)

78) MÖBIUS, W., JOHANNES, W.: Das Verhalten der Thrombozytenzahl während Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Zbl. Gynäk. 85, 1107 (1963)

79) MÜLLERTZ, S.: The plasmin aktivator system in human blood. Thrombose und Embolie. Referate der 1. Internat. Tagung, Basel (1954) Schwabe, Basel (1955)

80) McNICOL, G.P., DOUGLAS, A.S.: The fibrinolytic enzyme System. In: Biggs, R. : Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne: Blackwell Scientific Publications 1972

81) NIESERT, H.W.: Das Verhalten der Fibrinolyse unter der Geburt und post partum. Arch. Gynäk. 187, 144 (1956)

82) NIEWIAROWSKY, S., STEWARD, G.J., MARDER, V.J.: Formation of highly ordered polymers from fibrin and fibrin degradation products. Biochem. Biophys. Acta 221, 326 (1970)

83) NILSSON, J.M., KULLANDER, St.: Coagulation and fibrinolytic studies during pregnancy. Acta obstet. gynec. scand. 46, 273 (1967)

84) PECHET, L.: Fibrinolysis. New. Engl. J. Med. 273, 966 (1965)

85) POLLER, L., THOMSON, J.M.: Clotting factors during oral contraception: further report. Brit. med. J. II, 23 (1966)

86) QUICK, A.J.: On the coagulation defect in peptone shock. A consideration of antithrombins. Amer. J. Physiol. 116, 535 (1936)

87) RIEDEL, H., BARTHELS, M., TROBISCH, H.: Pseudofibrinolyse im Thrombelastogramm, Verhalten des Faktors XIII und der Fibrinogenspaltprodukte unter der Geburt und im Wochenbett. Z. Geburtsh. Perinat. 177, 339 (1973)

88) RUNGE, H., HARTERT, J.: Blutgerinnung und Fibrinolyse während der Schwangerschaft und Geburt. In: Naegeli, Th., Matis, P., Gross, R., Runge, H., Sachs, H. W.: Kurzes Handbuch der thromboembolischen Erkrankungen. 2. Aufl. Schattauer, Stuttgart 1960

89) RUNGE, H., HARTERT, J.: Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung in der Gestationsperiode. In: Die thromboembolischen Erkrankungen. Schattauer, Stuttgart (1955)

90) RUTHERFORD, R.N., HAUGIE, C., BANKS, A.L., COBURN, W.A.: The effects of sex steroids and pregnancy on blood coagulation. Obstet. and Gynec. 24, 886 (1964)

91) SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Springer, Berlin-HD-New York S. 527 (1969)

92) SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Springer, Berlin S. 532 (1969)

93) SCHANDER, K.: Untersuchungen über das Verhalten der Blutgerinnung und Fibrinolyse bei gynäkologischen und geburtshilflichen Operationen. Habilitationsschrift Bonn (1972)

94) SCHANDER, K., BUDDE, U.: Das Verhalten der Blutgerinnung, der Fibrinolyse und der Thrombozytenfunktion bei intravenöser Tokolyse mit Fenoterol. In: Jung, H., Friedrich, E.: 2. Symposium über Partusisten^{R} in der Geburtshilfe. G. Thieme, Stuttgart (1978)

95) SCHANDER, K., EGLI, H.: Veränderungen der BG und der Fibrinolyse durch die Schwangerschaft. Gynäkologie 2, 158 (1970)

96) SCHANDER, K., SORGER, M., REHM, A.:
Untersuchungen zur Differenzierung der fibrinolytischen Aktivität des Blutes während der Schwangerschaft und unter der Geburt.
Vortrag 7. Akad. Tagung Dtsch. Hochschullehrer, München 1975

97) SCHNEIDER, J., O.E. RODERMUND, H. EGLI:
Das normale Belastogramm.
Thromb. Diath. haem. 7, 35 (1962)

98) SCHWENZER, A.W., KLOTSCH, B., ROKA, L.:
Das Gerinnungssystem unter der Geburt.
Arch. Gynäk. 191, 8 (1958)

99) SCHWICK, H.G., TROBISCH, H., HEIMBURGER, N.:
Leistungsfähigkeit und Grenzen immunologischer Methoden in der Gerinnungsdiagnostik.
Internist 14, 160 (1973)

100) SEEGERS, W.H.: Blood clotting enzymology.
Academic press, New York 1967

101) SHAPER, A.G., EVANS, C.M., MACINTOSH, D.M., KYOBE, J.:
Fibrinolysis and plasminogen levels in pregnancy and the puerperium.
Lancet II, 706 (1965)

102) SHAPER, A.G., J. KEAR, D.M. McINTOSH, J. KYOBE, D. NJAMA:
The platelet count, platelet adhesiveness and aggregation and the mechanism of fibrinolytic inhibition in pregnancy and the puerperium.
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 75, 433 (1968)

103) SLUNSKY, R.: Die Blutungsstörungen in der Geburtshilfe. Eine experimentelle Studie über die Entstehung geburtshilflicher Blutungsübel. Barth, Leipzig 1963

104) SORGER, M.: Untersuchungen zur Differenzierung der fibrinolytischen Aktivität des Blutes während der Schwangerschaft und unter der Geburt. Inaug. Diss. Bonn 1977

105) SORIA, J.; G. SORIA; J. YVER; M. SAMAMA: Temps de Reptilase. Étude de la polymerisation de la fibrine en présence de Reptilase. Coagulation 2, 173 (1969)

106) STAMM, H.: Einführung in die Klinik der Fibrinolyse. Karger, Basel - New York 1962

107) STAMM, H.: Die postoperative Thrombophlebitis und Thromboembolie in der Gynäkologie. Gynäkologie 1, 21 (1968)

108) STEIN, W. W., HALBERSTADT, E., WÜST, L., ROTHE, H. J.: Untersuchungen zum Verhalten der Gerinnungsfaktoren unter der Geburt. Arch. Gynäk. 209, 9 (1970)

109) STEINBACH, H. A.: Vergleichende Untersuchungen zur Bestimmung des fibrinstabilisierenden Faktors (Faktor XIII). Inaug. Diss. Bonn 1977

110) STRAUSS, H.S., DIAMOND, L.K.: Elevation of factor VIII (AHG) during pregnancy, in normal persons and in a patient with von Willebrand's disease. New Engl. J. Med. 269, 1251 (1963)

111) SZINNYAI, M., CSÖMÖR, S., KAPLAR, Z.: Untersuchung der Blutgerinnungsfaktoren bei Graviden, Toxämischen und Wöchnerinnen. Zbl. Gynäk. 84, 480 (1962)

112) TISMER, R., EGLI, H., SCHANDER, K.: Untersuchungen über den Einfluß der Schwangerschaft auf aktivierende Faktoren der Blutgerinnung und die Thrombozyten. Z. Geburtsh. u. Perinat. 176, 183 (1972)

113) TISMER, R., EGLI, H., SCHANDER, K.: Das Verhalten der physiologischen Inhibitoren der Blutgerinnung und des Thrombelastogramms in der Schwangerschaft. Z. Geburtsh. u. Perinat. 176, 193 (1972)

114) TODD, A.S.: The histological localisation of fibrinolysis activator. J. Path. Bact. 78, 281 (1959)

115) TODD, A.S.: Localization of fibrinolytic activity in tissues. Brit. Med. Bull. 20, 210 (1964)

116) TROBISCH, H.: Pathobiochemische Grundlagen der Verbrauchskoagulopathie. Deutsches Ärzteblatt 4, 217 (1975)

117) USZYNSKI, M.: The effect of the uterus and human placenta upon the plasma system of clotting and fibrinolysis. Gink. pol. 43, 989 (1972)

118) WARDLE, E.N., MENON, I.S.: Fibrinolysis in preeclamptic toxaemia of pregnancy. Brit. Med. J. II, 625 (1969)

119) WENZEL, E., HOLZHÜTER, H., MUSCHIETTI, F., ANGELKORT, B., OCHS, H.G., PUSZTAI-MARKOS, S., NOWAK, H., STÜRNER, H.: Zuverlässigkeit des Fibrinogen-(Fibrin-) Spaltproduktnachweises im Plasma mit Thrombinkoagulase-, Reptilase- und Thrombin-Gerinnungszeit. Dtsch. Med. Wschr. 99, 746 (1974)

120) WILLE, P.: Die Thromboembolie in der Gestationsperiode und die Möglichkeiten ihrer Prophylaxe. Dtsch. Gesundh.-Wes. 22, 1406 (1967)

121) WINCKELMANN, G., R. GROH, J. SCHNEIDER, P. HUBER: Schwangerschaft und Entbindung bei Patienten mit einem von Willebrandt-Jürgens-Syndrom. Dtsch. med. Wschr. 92, 436 (1967)

122) WOODFIELD, D.G., COLE, S.K., CASH, J.D.:
Impaired fibrinolytic response to exercise stress in normal pregnancy. Its possible role in the development of Shwartzmantype reactions.
Amer.J.Obstet. 102, 440 (1968)

123) WÜST, L., HALBERSTADT, E., STEIN, W.W., DECKER, I.:
Untersuchungen zum Verhalten der Gerinnungsfaktoren unter der Geburt.
Arch.Gynäk. 209, 1 (1970)

124) YGGE, J.:
Changes in blood coagulation and fibrinolysis during the pueroerium.
Amer.J.Obstet. an Gynec. 104, 2 (1969)

Ich danke Herrn Professor Dr. E. J. Plotz für die Möglichkeit, in seiner Klinik diese Untersuchungen durchzuführen.

Herrn Professor Dr. K. Schander danke ich für die Überlassung des Themas und für die vielfältigen Anregungen bei der Durchführung der Untersuchungen.

Fräulein A. Rehm danke ich für die Unterstützung und Beratung bei besonderen methodischen Fragen.

LEBENSLAUF

Am 21. Mai 1950 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Heinrich Wahl und seiner Ehefrau Christa geb. Wisomiersky in Celle geboren.

Nach dem Besuch der Martin Luther - Volksschule in Bonn wechselte ich auf das Ernst Moritz Arndt - Gymnasium und von dort für die letzten drei Schuljahre auf das Tannenbusch-Gymnsaium, wo ich am 25.5.1968 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich an der Universität Bonn das Studium der Humanmedizin. Hier legte ich am 14.10.1969 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 2.4.1971 die Ärztliche Vorprüfung ab.

Das klinische Studium begann ich im Sommersemester 1971 in Bonn. Die folgenden drei Semester studierte ich an der Universität in Heidelberg, von wo ich zum Sommersemester 1973 wieder nach Bonn zurückkehrte. Am 5.7.1974 beendete ich mein Studium mit der Ärztlichen Prüfung.

Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich vom 1.9.1974 bis 15.1.1975 in der Chirurgischen Klinik des Krankenhauses Gehrden (Chefarzt Dr. med. Mühlig), vom 1.2.1975 bis 30.6.1975 in der Universitäts-Frauenklinik in Bonn (Direktor Prof. Dr. med. Plotz) und vom 1.8.1975 bis 31.12.1975 in der Abteilung für Innere Medizin des Städtischen Krankenhauses in Siegburg (Chefarzt Prof. Dr. med. Schlüssel) tätig.

Ab 1.1.1976 absolvierte ich den Wehrdienst in der Luftwaffensanitätsstaffel in Porz-Wahn.
Im Anschluß daran war ich ab 1.6.1977 für 16 Monate als Assistenzarzt im Institut für Anaesthesiologie der Universität Bonn (Direktor Prof. Dr. med. Stoeckel) tätig.

Am 15.11.1978 wechselte ich dann in die Johanniter-Kinderklinik in St. Augustin, wo ich den Facharzt für Kinderheilkunde anstrebe.